

## 研究題目

ハロゲン化チタンにより促進される  
アゼチジン-3-オンの位置選択的開環を用いる  
炭素-炭素結合形成反応



平成 22 年度

三重大学大学院 工学研究科  
博士前期課程 分子素材工学専攻

福田 大祐

## 序論

## 本論

### 第一章 従来のヘテロ環の開環反応

第一節 従来のヘテロ環の開環を利用した反応

第二節 従来のアゼチジンを用いた開環反応

### 第二章 ハロゲン化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オンの位置選択的開環を用いる炭素-炭素結合形成反応

第一節 従来の還元的アルドール及び Mannich 型反応

第二節 四ヨウ化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オンの還元的アルドール及び Mannich 型反応

第三節 ハロゲン化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オンの位置選択的開環及び還元的アルドール反応

第四節 四ヨウ化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オンオキシム及び O-アルキルオキシムの位置選択的開環反応

## 実験の部

## 総括

## 参考文献

## 謝辞

## 序論<sup>1)~5)</sup>

有機化学とは、炭素化合物の化学である。

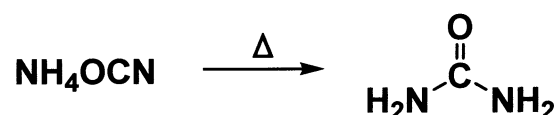
我々の身の回りには多くの有機化合物が存在しており、動物の体や植物体、人類の衣服、食物、住居など私たちを取り巻くほとんど全てのものが有機化合物と水からできている。それらを火で燃やすと二酸化炭素と水とになり、わずかの燃えない物質、すなわち無機物質だけが残る。このように有機化合物は「生あるもの」の生命の維持のためには欠くことのできないものである。

かつて、化合物は何から生成するかによって無機化合物と有機化合物かの2種類に分類され、無機化合物は鉱物から得られる化合物であり、有機化合物は植物や動物などの生体で作られ出した化合物であると定義されていた。

18世紀以前の人々は物質を漠然と燃えるものと燃えないものにと分類して、燃えるものはいずれかの生成段階において必ず生命あるものに関わりがあり、燃えないものは生あるものに無関係であると考えていた。燃えるものと燃えないものとの考察において、Stahlはフロングストン説を唱え、燃えるものの中には燃素（フロングストン）が存在し、物が燃えるということは、この燃素が外部に逸散することであり、火をつけるということは燃素が外に出るための道筋をつけることであると説いた。現在、大きな間違いであることが証明されているが、この考え方は酸化、還元反応をうまくまとめている。

1850年代まで、有機化合物は必ず生体から生成し、無機物から有機化合物を合成することは不可能であるという考えが広く受け入れられ、炭素を含む化合物には生命力があるという観念が提唱された。1828年、Wöhlerは無機化合物であるシアン酸アンモニウムの水溶液を蒸発させることにより、有機化合物と分類されていた尿素を合成した。しか

し、当時はシアン酸アンモニウムの原料として角や血などの生体関連物質を用いなければならなかったため、この実験は含炭素化合物に生命力があるか否かの問題を解決したわけではなかった。生命力説がとどめの一撃を受けたのは、その数年後の1843年から1844年にかけて、Adolph Wilhelm Hermann Kolbeが炭素の単体と無機物質から酢酸を合成したときである。



この頃、Kekuleが、夢で見た(尻尾を加えて環になった蛇)からベンゼンの構造を閃いたというのは有名な話である。そして19世紀の終わりまでに炭素の正四面体模型や光学活性体の本質が解明された。

20世紀に入り化学は飛躍的に進歩を遂げた。1930年代に始まった、有機化学の反応理論の発展が、構造を中心とする静的な学問から動的な学問へとどんどん変貌していった。そして不斉炭素中心がいくつもあったり、反応工程が20を超えたりするような、以前には合成が不可能と考えられてきた複雑な天然物が、反応理論を十分駆使したWoodwardや彼に続く、優れた有機化学者の努力によって、次から次へいとも容易く合成されてきた。一方、天然には存在しないし、想像もされなかったナイロンやポリエチレンのような合成高分子化合物や合成農薬、合成医薬品のようなファインケミカルズが、反応理論に助けられてどんどん新しく合成されていった。

1950年代の後半から1970年代にわたってあまりに見事に開花してきた合成化学の進歩に圧倒されて、古い世代の有機化学者だけでなく、少なからぬ数の学者が[有機化学で新しい発見はもう終わったのではないだろうか]というような素朴な危惧さえ抱いたものである。ところがそんな危惧にお構いなく生きている有機化学者は、先へ先へとど



んどん走っていき、まるで坂道を下る雪だるまのように、新しい合成反応は質、量ともにますます膨れ上がり、今もあらゆる方向へ向かって急速に拡がっている。

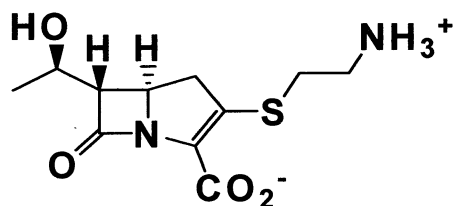
有機化合物の中で人間に対して最も有効に作用するものは、有機低分子の医薬品である。医薬品は生物である人間に対する薬であり、私たちに最も密接なものである。生物は有機化合物から構成されており、基質特異性の大きいことが特徴である。

さて、医薬品にもいくつか種類があるが、近年注目を浴びているものに制ガン剤や抗生物質が挙げられる。ガンは不治の病といわれており、近年平均寿命の増加に伴い急増した病で、有効な治療法は確立されていない。ガンに対する研究は現在活発に行われており、その発ガン機構はラジカル機構であることが最近の研究により明らかにされている。また、その治療方法には免疫療法と化学療法がある。

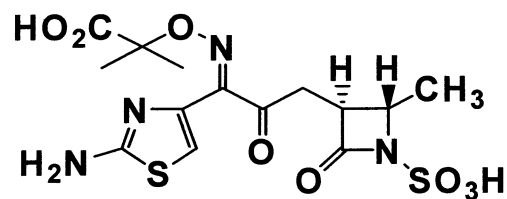
化学療法は、ガン細胞に直接作用するもので、現在の制ガン剤の主流であるが、副作用などの問題点もある。免疫療法はガン細胞に対し人体の免疫力を高め、ガン細胞を殺したり増殖を抑えたりするものであり、副作用が少なく広範囲の効能が期待されるため注目を集めている。いくつかの制ガン剤が開発されてはいるが、有効な制ガン剤の開発には至っておらず、新たな制ガン剤の開発は今後の最重要課題の一つである。

抗生物質は、20 世紀最大の発見といわれており、第一世代に始まり現在では第四世代まで次々と新薬が開発されている。中でも  $\beta$ -ラクタム系抗生物質は、細菌の細胞壁のみに作用するため安全性が高く使いやすい上、抗菌力をもつのが特徴で、抗生物質の主流を占めている。今後の新薬開発では、細菌感染症の急速な進歩によって生じてきている耐性菌、弱毒菌対策が問題となっており、より幅広い抗菌スペクト

ルをもつカルバペネム系、モノバクタム系に開発の焦点が移りつつある。カルバペネム系にはチエナマイシンなどがあり、モノバクタム系ではアズトレオナムが著名である。



チエナマイシン

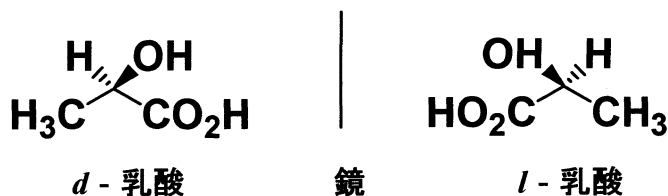


アズトレオナム

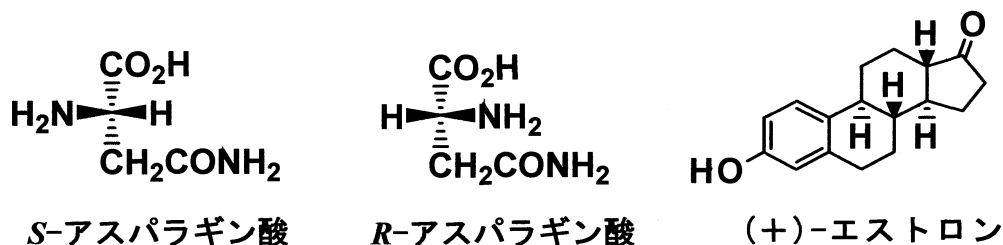
次々と新規の医薬品が開発されている背景には、生物（細菌を含む）には順応という作用があり、ある種の医薬品を投与し続けると抗体が形成され医薬品としての効用が薄れてしまうため、さらに新規の医薬品を開発する必要がある。これは細菌と抗生物質のいたちごっこであり、人間と病気の終わりなき戦いである。この医薬品という分野を見ても、抗生物質、制ガン剤から生活習慣病薬、エイズ薬までその品種は極めて多い。そこで生物の基質特異性に適合した有機化合物を精密に設計し合成することは、医薬品の開発に不可欠なものである。有機合成は無限に存在可能な有機化合物を無限に且つ大量に生み出すことが可能であり、人間に対し有効な生理活性を示す有機化合物を供給することができる。有機化合物には光学活性体が存在する。 $sp^3$  混成軌道を持つ炭素原子の四つの手にすべて相異なる置換基が結合している炭素原子を不斉炭素原子といい、不斉炭素原子が存在すると互いに重ね合わすことのできない二つの立体構造が存在する。この二つの化合物は実体とその鏡像の関係にあり、互いに鏡像体であるという。この他に鏡像体には、ビナフトールのような軸不斉を持つものも存在する。

例えば乳酸には、筋肉の組織中にあるもの（筋肉乳酸）と乳から乳酸菌により生じた乳酸（ラセミ体）がある。光学活性体は、沸点、融点、密度などの物理的性質は同じで、旋光度の異なるものであり、偏

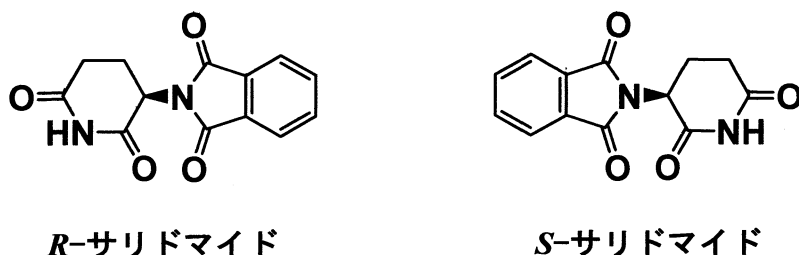
向面を右に回転させる右旋回のもものと左へ回転させる左旋回のもものが存在する。筋肉乳酸は右旋回なので、*d*-乳酸または (+)-乳酸と呼ばれ、その鏡像体が *l*-乳酸または (-)-乳酸と呼ばれる。乳酸菌により生じた乳酸は *d* 体と *l* 体の混合物であり、ラセミ体と呼ぶ。



光学活性の中には鏡像体の間でその生理活性の異なるものが存在し、例えば、アスパラギン酸の *S* 体は苦く、*R* 体は甘い。またエストロンの (+) 体は女性ホルモンとしての作用をもつが (-) 体にはその作用はみられない。



医薬品の世界において、光学活性体を光学的に純粋に用いる必要性がとりあげられるようになったのは、つい最近のことである。そのきっかけとなったがサリドマイド事件である。サリドマイドは、優れた催眠作用を示し、ドイツで開発されて以来、アメリカを除く全世界で発売された。しかしながらラセミ体で発売されたために大きな悲劇が起こったのである。



催眠作用を示すものは *R* 体であり、*S* 体はその作用がないばかりか

強い催奇性を示し、妊婦がサリドマイドを服用した場合に奇形児が生まれてしまったのである。このためサリドマイドは医薬品として用いられなくなってしまった。この事件により光学活性体の立体化学は生体内における生理活性機能に重大な作用を及ぼすことが再認識され、不斉炭素原子をもつ医薬品については光学的に純粋な医薬品が開発および合成されるようになった。

以上述べてきたように、有機化合物は医薬品に代表されるように、有用な性質を示すものが多く、これらを精密に合成することは人類の発展においてきわめて重要である。そこで本研究では有機合成の基本に立ち戻り、炭素-炭素結合形成反応に注目した。四ヨウ化チタンのルイス酸性および還元能力の特性を利用し、2-アルキル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オンの位置選択的な開環により形成したチタンエノラートに対し、求電子剤を作用させることで炭素-炭素結合形成反応が進行し、対応するアミノアルコール及びジアミン誘導体が高収率・高ジアステレオ選択性で得られたので本論で述べる。

# 第 一 章

---

## 従来へのテロ環の開環反応

---

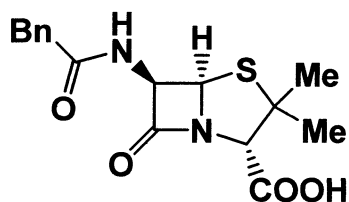
---

## 従来のヘテロ環の開環を利用した反応

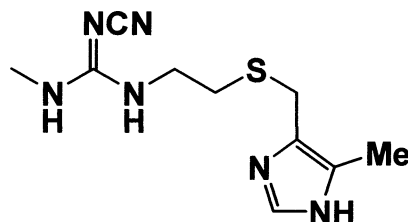
---

環状の有機化合物は炭素環かヘテロ環（複素環）に分類される。炭素環というのは炭素原子しか含まないが、ヘテロ環は炭素原子に加えて 1 個以上の炭素以外の原子、つまりヘテロ原子を含んでいる。窒素、酸素、及び硫黄が最も一般的なヘテロ原子であるが、他の多くの原子も知られている。同じ種類や異なる種類のヘテロ原子が 2 個以上含まれる場合もある。ヘテロ環の大きさは多様で、多重結合を含むことや、炭素鎖や炭素環を側鎖に持つことがあり、こうして実に多種多様な構造を作り出している。

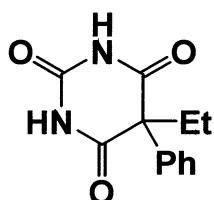
ヘテロ環式化合物は有機化学では一般的であり、これに属する有機化合物の数は最も多く、重要な生物学的特性を持っているものも多数存在する。例えば、抗生物質のペニシリン、抗潰瘍薬のシメチジン、鎮静剤のフェノバルビタール、また非栄養性甘味料のサッカリンも全てヘテロ環化合物である。<sup>1), 2)</sup>



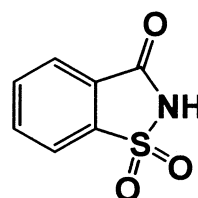
ペニシリン



シメチジン



フェノバルビタール



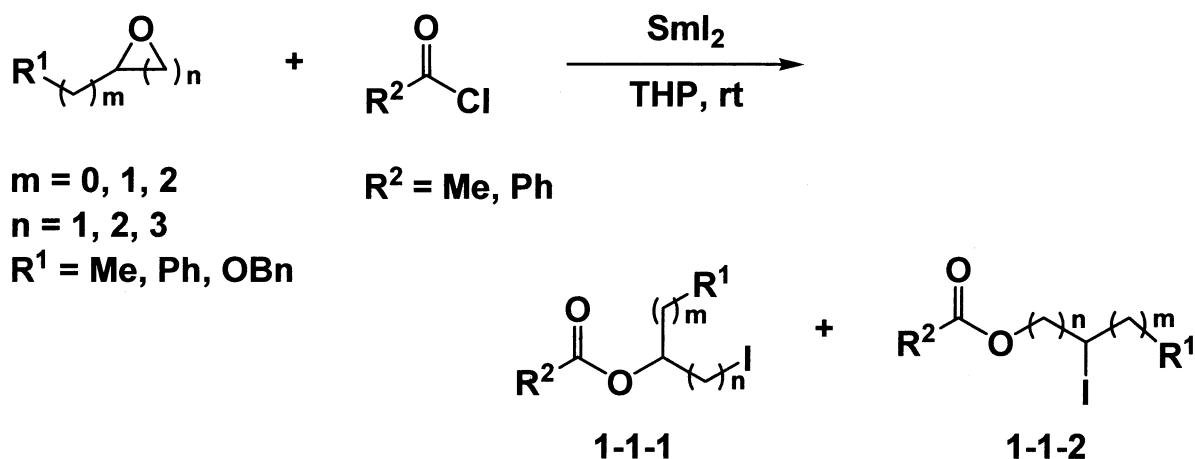
サッカリン

また、多くのヘテロ環化合物は合成中間体としても利用価値が高く、理論有機化学の興味ある対象ともなってきた。これらの特徴は、ほとんど無限とも言う数のヘテロ環構造が可能であり、それに付随した多彩な反応性や安定性が期待できるといった、その多様性からきているものと思われる。<sup>3)</sup>

中でも、アジリジン、アゼチジン、オキシラン、オキセタンといった、小員環ヘテロ環は、結合歪みが大きいために開環反応を起こしやすく、これまでに多様な反応が報告されている。

Kim らは二ヨウ化サマリウムと酸塩化物または酸無水物を用いることでオキシランやオキセタン、さらにはテトラヒドロフラン環といった小員環エーテルが開裂し、ヨードエステルを与える事を報告している (Equation 1-1-1)。<sup>4)</sup>

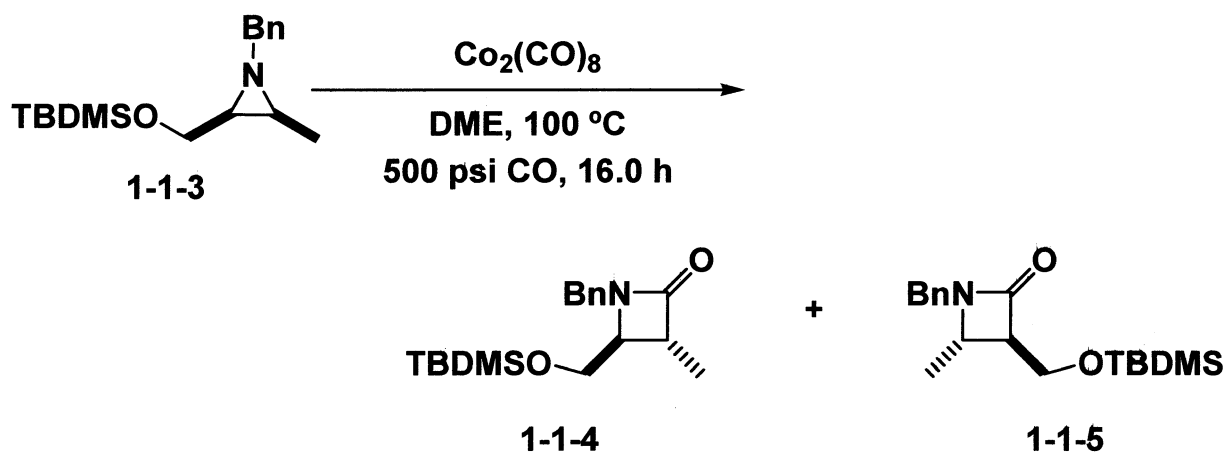
**Equation 1-1-1** オキシラン及びオキセタンの開環反応



**Yield 70-92%, 1-1-1 : 1-1-2 = 1 : 1 ~ 100 : 0**

アジリジンを合成中間体として $\beta$ -ラクタムの合成や 1,2-ジアミンへの変換反応などが報告されている。Alper らは *cis*-アジリジン 1-1-3 に対し  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  の存在下、DME 溶媒中、一酸化炭素 500 psi の加圧条件下反応を行うことにより収率 99%(1-1-4 : 1-1-5 = 92 : 8)で目的の *trans*- $\beta$ -ラクタムを得ている (Equation 1-1-2)。<sup>5)</sup>

**Equation 1-1-2** アジリジンからの $\beta$ -ラクタム合成



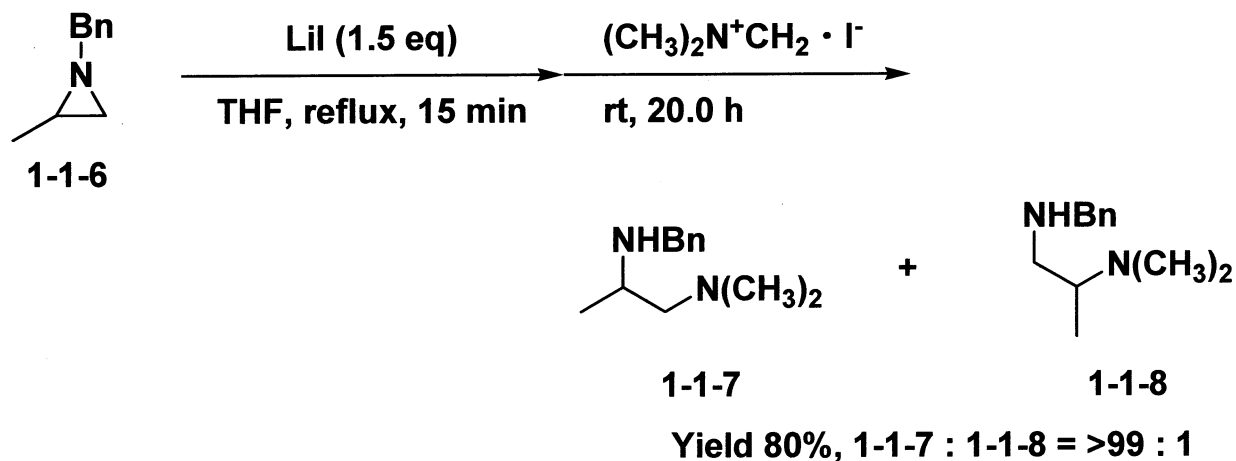
**Yield 99%, 1-1-4 : 1-1-5 = 92 : 8**

また Pinhas らは、アジリジン 1-1-6 とヨウ化リチウムの存在下、THF 溶媒中加熱条件下、開環反応を進行させた後イミニウム塩を加え室温で攪拌することにより、良好な収率で 1,2-ジアミン 1-1-7 を選択

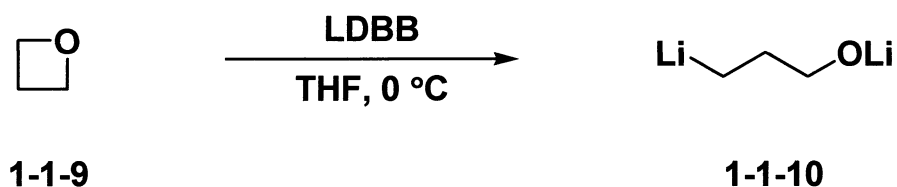
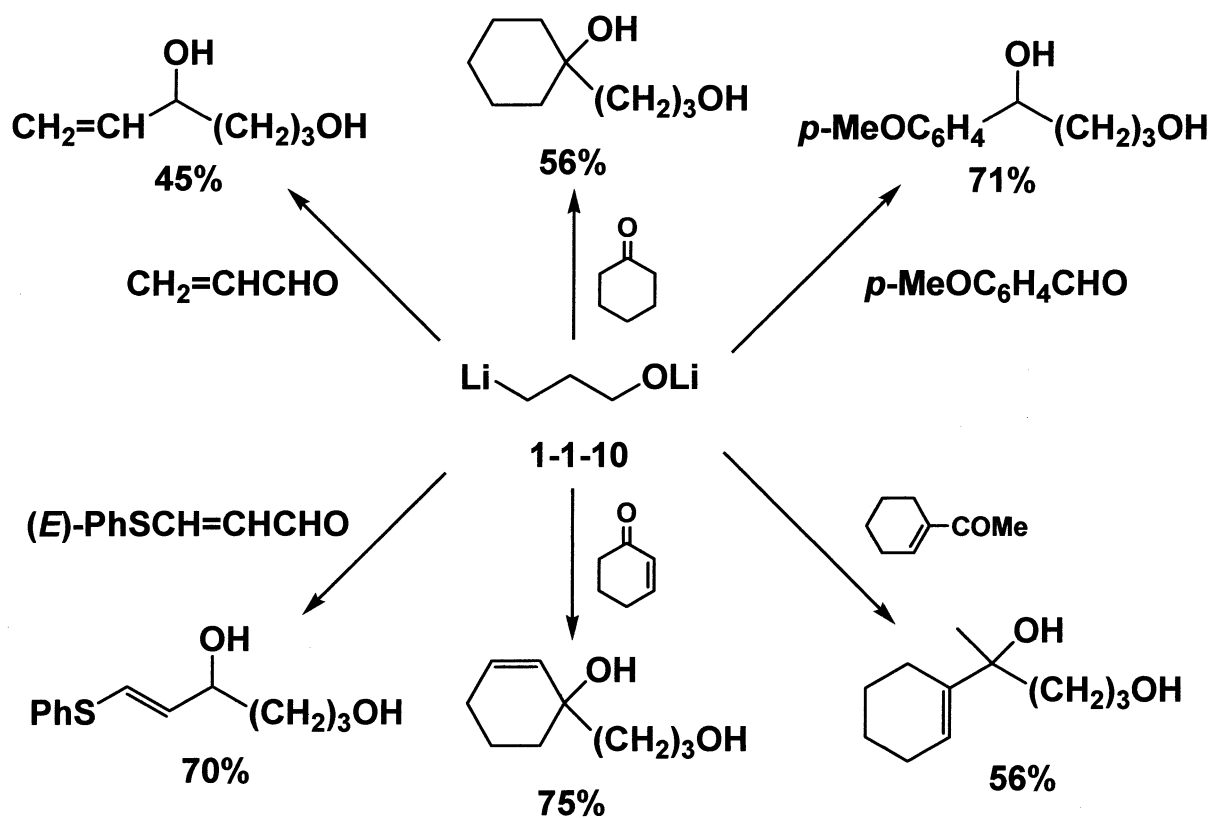


的に得ている (Equation 1-1-3)。<sup>6)</sup>

**Equation 1-1-3 アジリジンの開環に伴うジアミン合成**

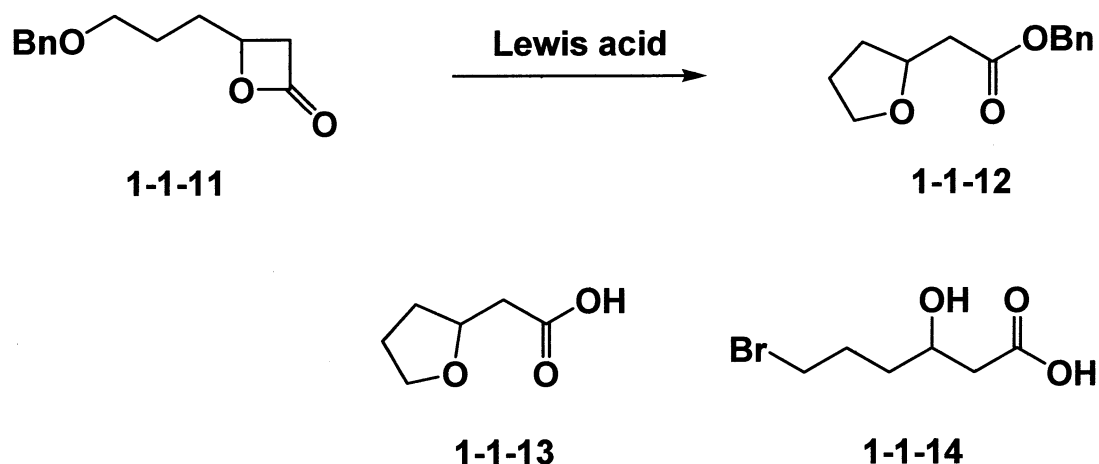


Cohen らは、リチウム・LDBB を用いた芳香族ラジカルアニオンによるオキセタン 1-1-9 の還元的リチオ化は  $\gamma$ -リチオアルコキシド 1-1-10 を生成する有用な方法であり、生じたリチウム種は様々な求電子剤と中程度から良好な収率で反応することを報告している (Equation 1-1-4)。<sup>7)</sup>

Equation 1-1-4  $\gamma$ -リチオアルコキシドの反応LDBB = Lithium 4,4'-di-*tert*-butylbiphenylide

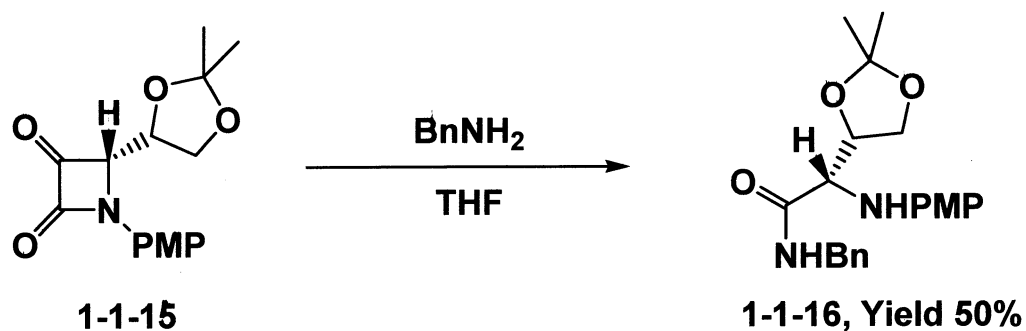
また Mead らによって、2-オキセタノン 1-1-11 の分子内開環反応によりテトラヒドロフラン環の形成を導き、用いるルイス酸によって異なる 3 種類の生成物 1-1-12, 1-1-13, 1-1-14 が得られることも報告されている (Equation 1-1-5)。<sup>8)</sup>

## Equation 1-1-5 2-オキセタノンの開環反応



Lewis acid	Product	Yield
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	<b>1-1-12</b>	<b>69</b>
$\text{TiCl}_4$	<b>1-1-13</b>	<b>75</b>
$\text{BBr}_3$	<b>1-1-14</b>	<b>62</b>

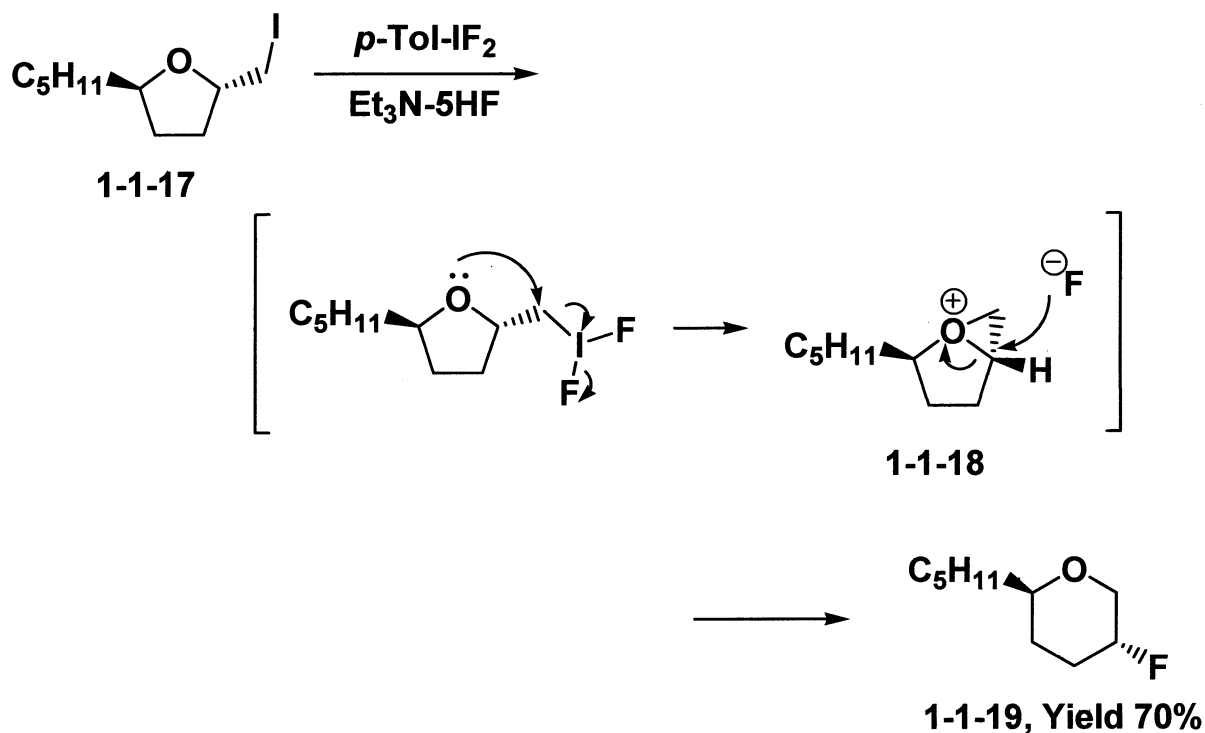
Alcaide らはイミノ- $\beta$ -ラクタムを得ようと、アゼチジン-2,3-ジオン 1-1-15 に対し、一般的なイミン形成の条件を用いたところ、予想外の  $\alpha$ -アミノ酸誘導体 1-1-16 を与えることを報告している (Equation 1-1-6)。<sup>9)</sup>

Equation 1-1-6 アゼチジン-2,3-ジオンを用いた  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成

さらに、5,6-員環のような非常に安定な中員環に対しても、様々な工夫により開環反応が報告されている。原らは  $\text{NEt}_3 \cdot 5\text{HF}$  の存在下  $p\text{-Tol-IF}_2$  を用いることで、置換テトラヒドロフラン 1-1-17 からオキ

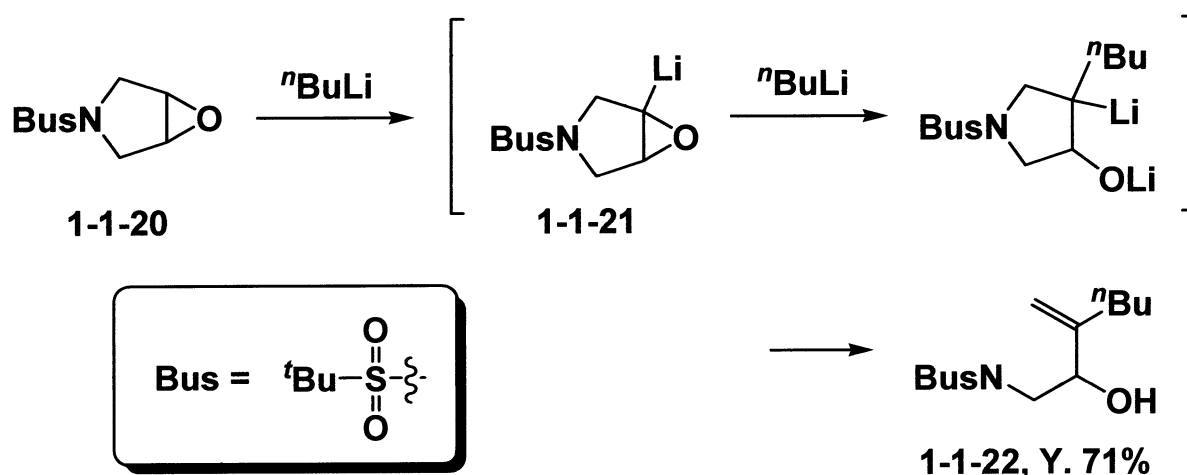
ソニウムイオン 1-1-18 を経由して環拡大生成物 1-1-19 を与えることを報告している (Equation 1-1-7)。<sup>10)</sup>

**Equation 1-1-7 置換テトラヒドロフランの環拡大反応**



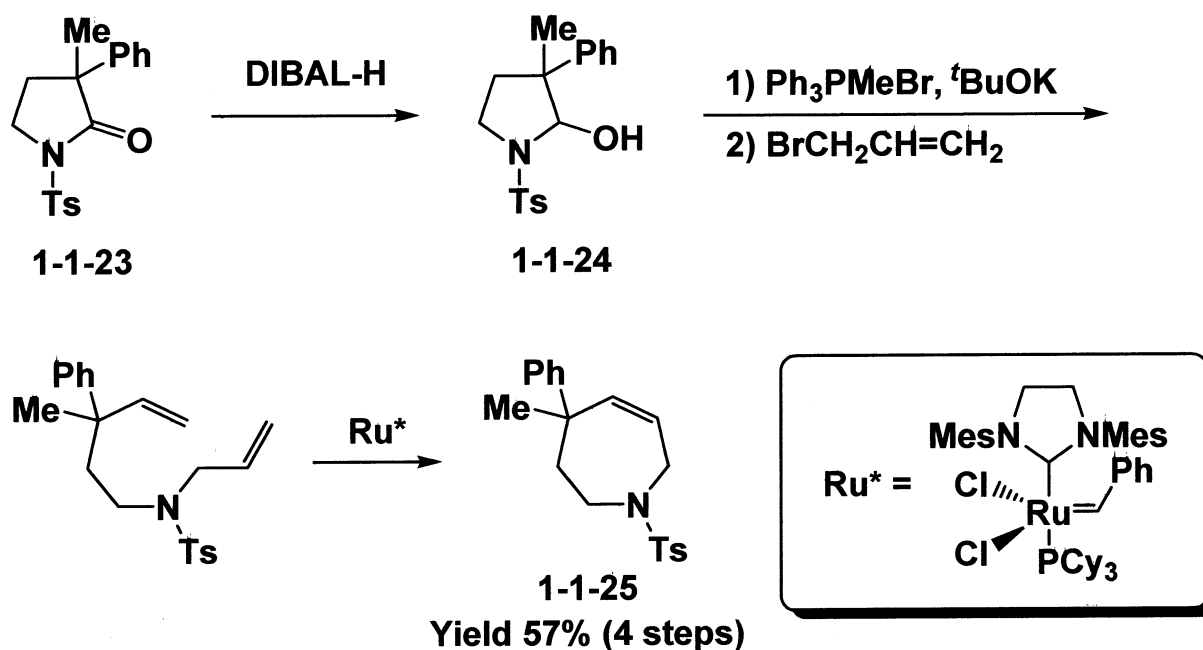
また Hodgson らはジヒドロフランエポキシド 1-1-20 に対して有機リチウム試薬を用いることでエポキシド酸素の  $\alpha$  位を脱プロトン化し 1-1-21 を与え、さらにもう一分子の有機リチウム試薬の作用により開環し、1,2-アミノアルコール 1-1-22 を与えることを報告している (Equation 1-1-8)。<sup>11)</sup>

**Equation 1-1-8** ジヒドロフランエポキシドからの1,2-アミノアルコール合成



さらに Mendiola らは 2-ピロリジノン 1-1-23 に対して DIBAL-H を作用させアミナル構造を持つピロリジノール 1-1-24 へと還元することで開環を促進し、Wittig 反応と *N*-アリル化のワンポット反応に続く閉環メタセシスを用いることで 4,4-二置換 2,3,4,7-テトラヒドロアゼピン 1-1-25 の合成を報告している (Equation 1-1-9)。<sup>12)</sup>

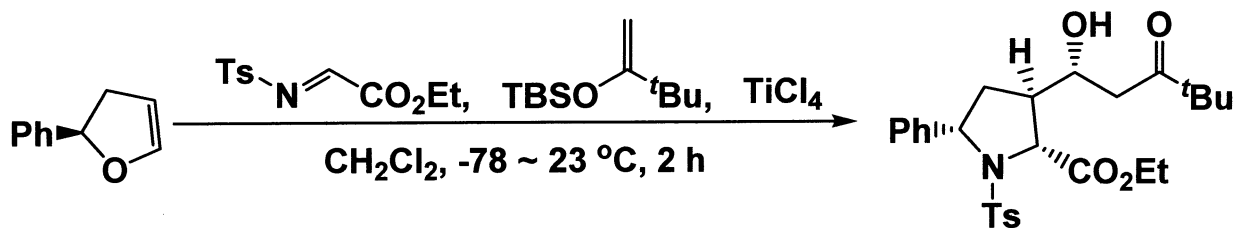
**Equation 1-1-9** 2-ピロリジノンの環拡大反応



Ghosh らはジヒドロフラン 1-1-26 にイミノエステルを付加させることで開環が進行した後に、続いて閉環が起こり、立体選択的にピロ

リジン 1-1-27 が得られることを見出している (Equation 1-1-10)。<sup>13)</sup>

**Equation 1-1-10** ジヒドロフランを用いた多置換ピロリジン合成

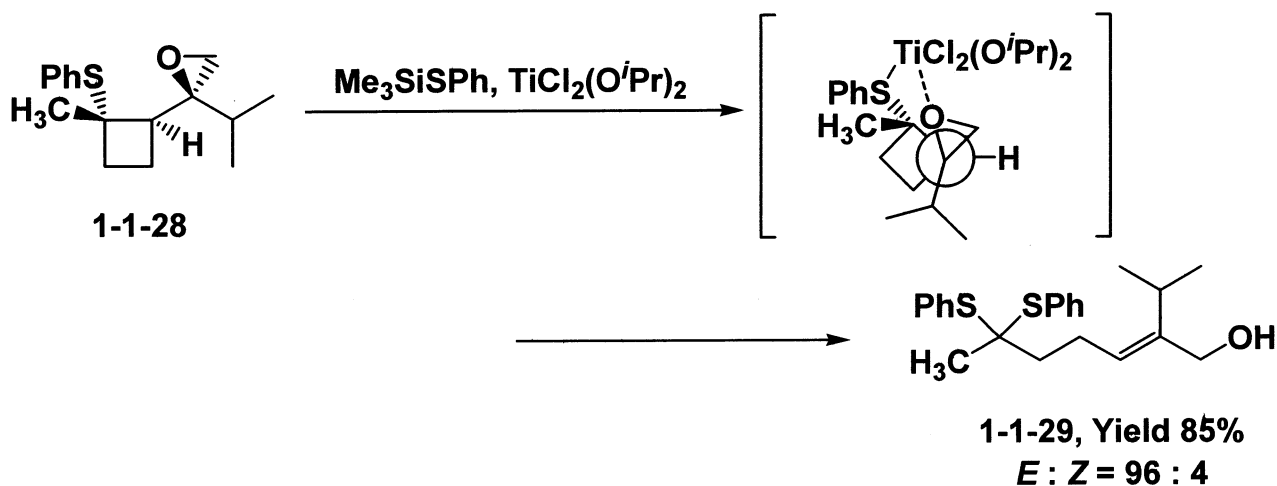


**1-1-26**

**1-1-27, Yield 83%**

武田らはルイス酸存在下、シクロブタン環を有するオキシランやオキセタンにシランを作用させることにより、三置換のアリル、及びホモアリルアルコールが立体選択的に得られることを見出している (Equation 1-1-11)。<sup>14)</sup>

**Equation 1-1-11** シランを用いたオキシランからのアリルアルコール合成



**1-1-29, Yield 85%**  
**E : Z = 96 : 4**

次節では、従来のアゼチジンを用いた開環反応について述べる。

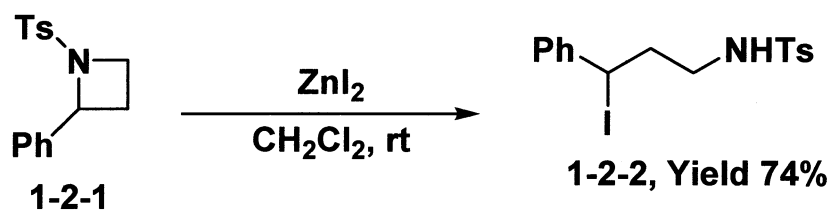
## 第二節

## 従来のアゼチジンを用いた開環反応

本節ではアゼチジンを利用した開環反応についていくつか述べる。アゼチジンは窒素原子を1つ含む4員環のヘテロ環化合物であり、アジリジンと比べて環歪みが小さく、求電子的な開環反応には窒素の活性化が必要である。この反応を行うのに通常、酸触媒の助けを必要とする。

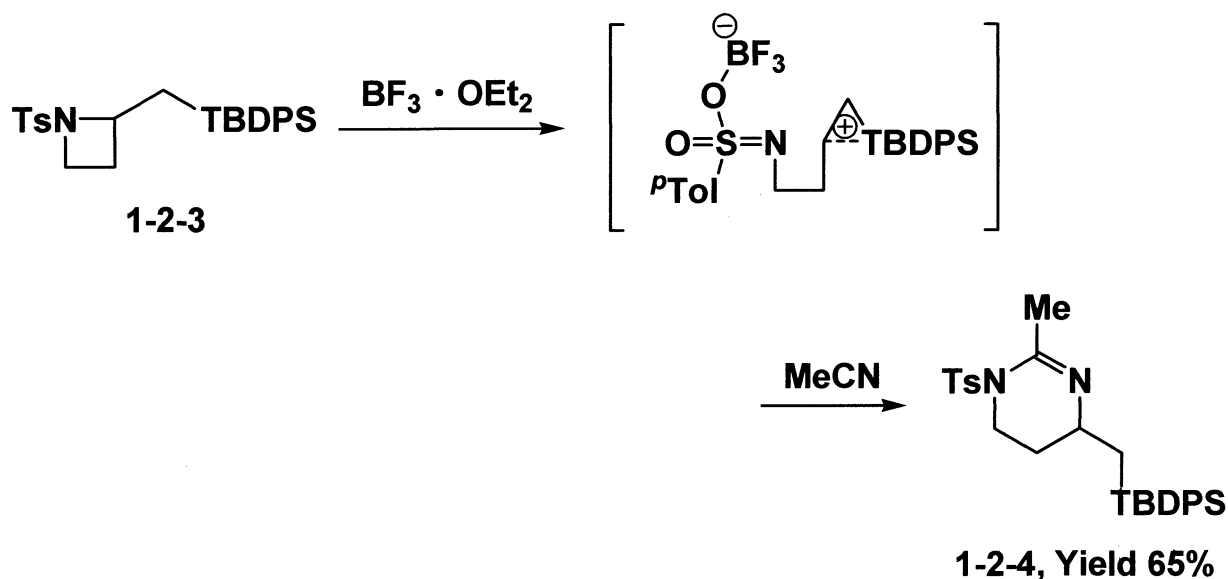
Ghorai らは様々な 2-アリール-*N*-*p*-トシルアゼチジン 1-2-1 に  $\text{ZnX}_2$  ( $\text{X} = \text{I}, \text{OTf}$ ) を作用させることで、位置選択的な開環反応が進行することを報告している (Equation 1-2-1)。<sup>15)</sup>

## Equation 1-2-1 ハロゲン化亜鉛を用いた開環反応



Yadav らはアゼチジン 1-2-3 にルイス酸を作用させることにより 1,4-双極子を生成し、正電荷が TBDPS 基によりシリコンの  $\beta$ -効果を経て炭素上で安定化され、ニトリルやカルボニルと付加環化することにより 6 員環ヘテロサイクル 1-2-4 を一段階で生成することを報告している (Equation 1-2-2)。<sup>16)</sup>

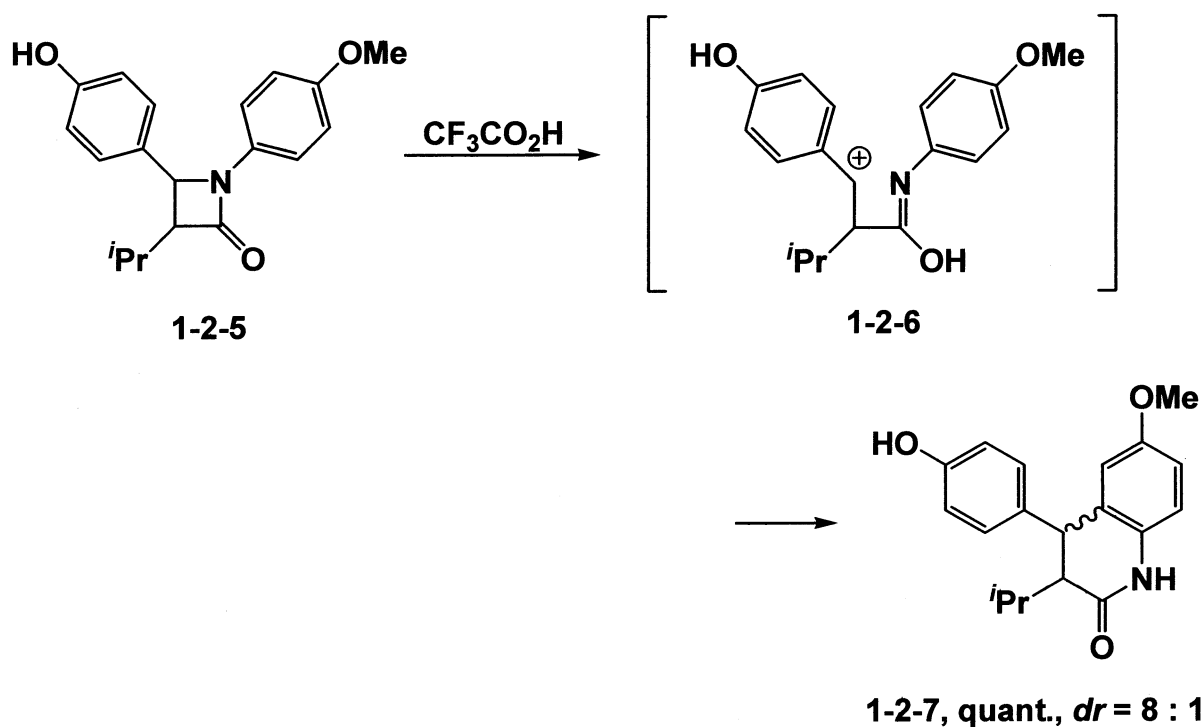
**Equation 1-2-2 1,4-双極子を利用したニトリルとの付加環化反応**



McMurray らは、酸性条件下で  $\beta$ -ラクタム 1-2-5 が N(1)-C(4)開裂を起こし、Friedel-Crafts タイプの生成物を与えることを報告している (Equation 1-2-3)。<sup>17)</sup>酸性条件下ではアミド結合がプロトン化され、N(1)-C(4)結合が開裂し、安定なベンジルカチオン 1-2-6 を形成する。その後アニシジン環からの分子内 Friedel-Crafts アルキル化により再環化し、1-2-7 を与えると考えられる。

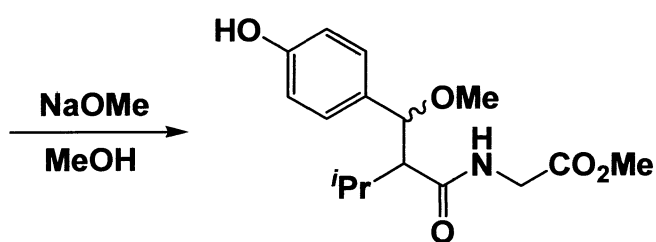
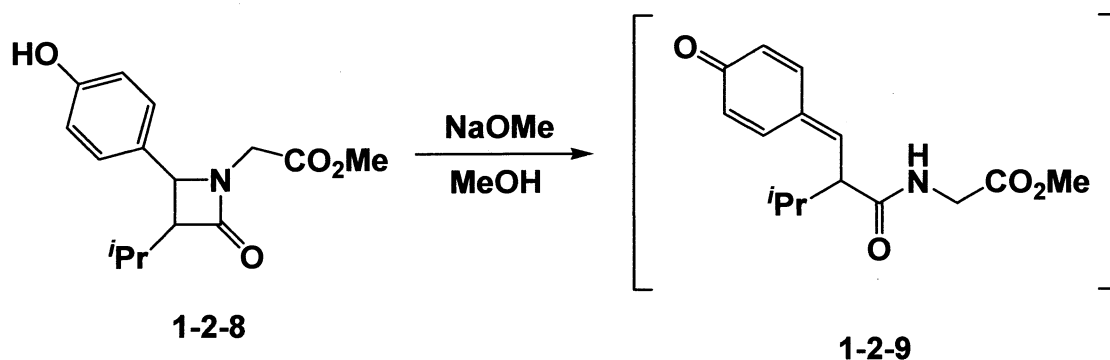


**Equation 1-2-3** 分子内Friedel-Crafts反応によるβ-ラクタムの環化反応



また、塩基性条件下でもβ-ラクタムが N(1)-C(4)開裂を起こすことを見出している (Equation 1-2-4)。<sup>18)</sup>まずβ-ラクタム 1-2-8 と NaOMe を反応させることによるフェノレートの形成に続き、キノンメチド 1-2-9 への転位とともに 1,4-開裂が起こる。非常に反応性の高いキノンメチドはベンジル位でメトキシドアニオンと Michael タイプの 1,6-共役付加を経てメチルエーテル 1-2-10 を与えると考えられる。

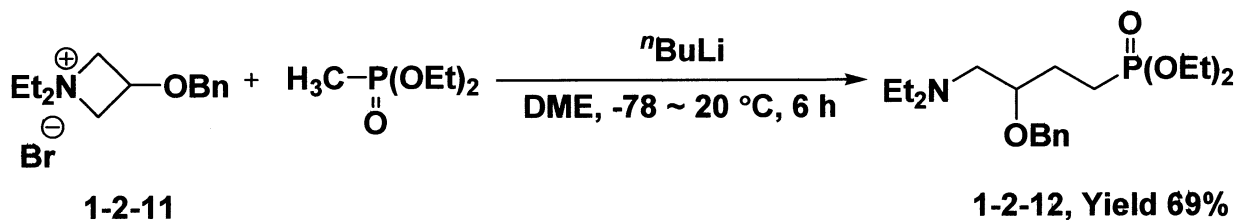
**Equation 1-2-4** 塩基性条件下でのβ-ラクタムの開環反応



1-2-10, Yield 95%, *dr* = 4.9 : 1

アゼチジンの N 上に正電荷を置くことにより開環反応をサポートすることが知られている。<sup>19)</sup> Krawiecka らはホスホネート由来のカルボアニオンを用いたアゼチジニウム塩 1-2-11 の開環反応による多官能性ホスホン酸エステル 1-2-12 の合成について報告している (Equation 1-2-5)。<sup>20)</sup>

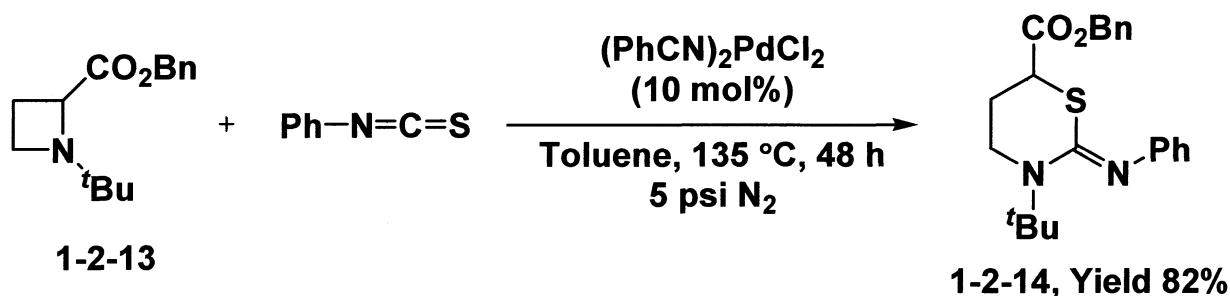
**Equation 1-2-5** アゼチジニウム塩の開環反応



1-2-12, Yield 69%

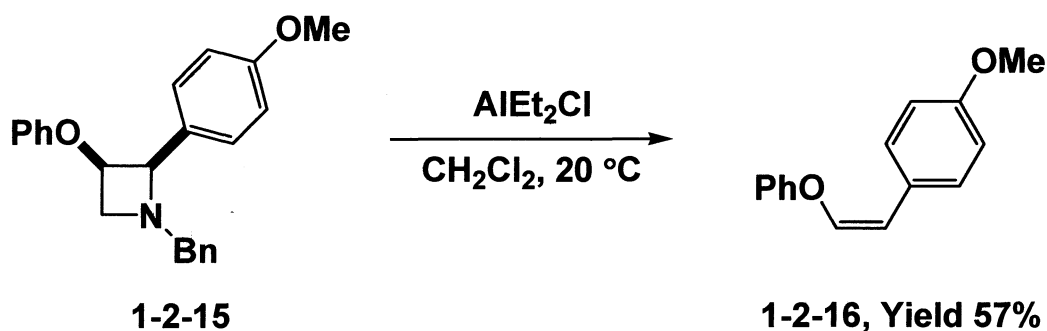
Alper らはアゼチジン 1-2-13 とイソチオシアナートの Pd 触媒を用いた位置選択的付加環化によるテトラヒドロチアジン-2-イミン 1-2-14 の合成を報告している (Equation 1-2-6)。<sup>21)</sup>

**Equation 1-2-6 Pd触媒を用いた位置選択的付加環化反応**



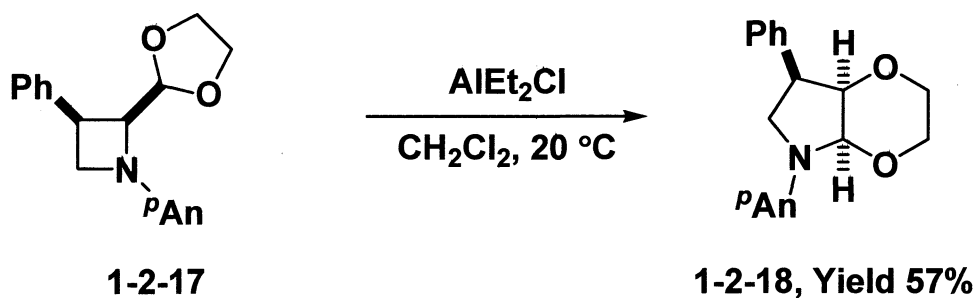
また、Alcaide らは  $\text{AlEt}_2\text{Cl}$  により促進されるアゼチジン環のユニークな開裂及び転位反応を見出し、報告している。<sup>22)</sup> アゼチジンの C2 位の置換基が 1-2-15 のように電子供与性のアリール基の場合には、C3-C4 結合が開裂してオレフィン 1-2-16 を与える (Equation 1-2-7)。

**Equation 1-2-7  $\text{AlEt}_2\text{Cl}$  による開裂反応**



これに対し、C2 位にアセタールやチオアセタールを有するアゼチジン 1-2-17 を用いると、同条件下で転位生成物 1-2-18 を与えている (Equation 1-2-8)。

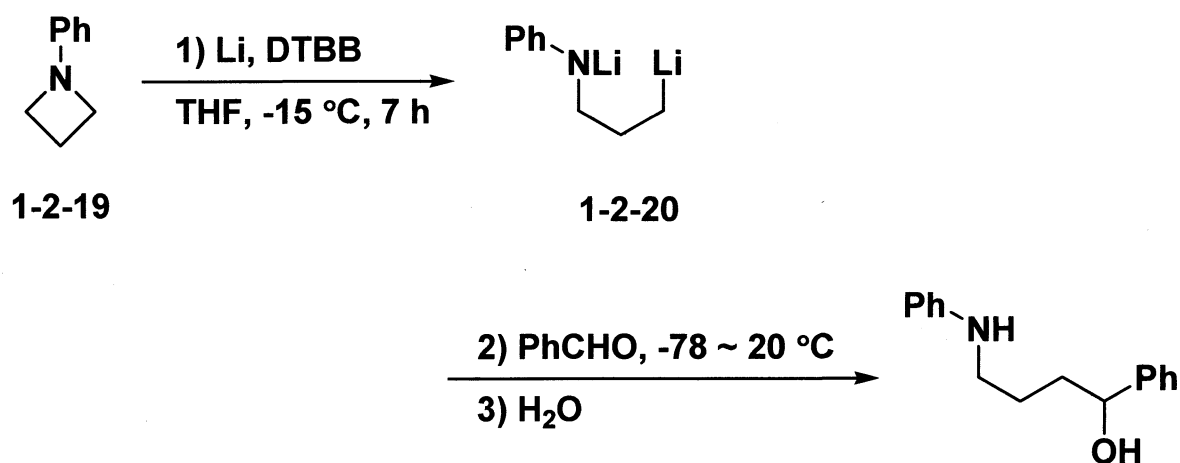
**Equation 1-2-8  $\text{AlEt}_2\text{Cl}$  による転位反応**



さらに、Yus らはリチウムを用いる 4,4'-Di-*tert*-butylbiphenyl

(DTBB)触媒によるアゼチジンの還元的開環及び、得られた中間体のアミン合成への応用を報告している (Equation 1-2-9)。<sup>23)</sup>触媒量の DTBB 存在下、*N*-フェニルアゼチジン 1-2-19 と過剰量のリチウムパウダーの反応はジアニオン 1-2-20 を導き、種々の求電子剤と反応した後に水で処理することで、望みの官能基化されたアミン 1-2-21 を与えている。

**Equation 1-2-9 DTBB触媒によるアゼチジンの還元的開環反応**

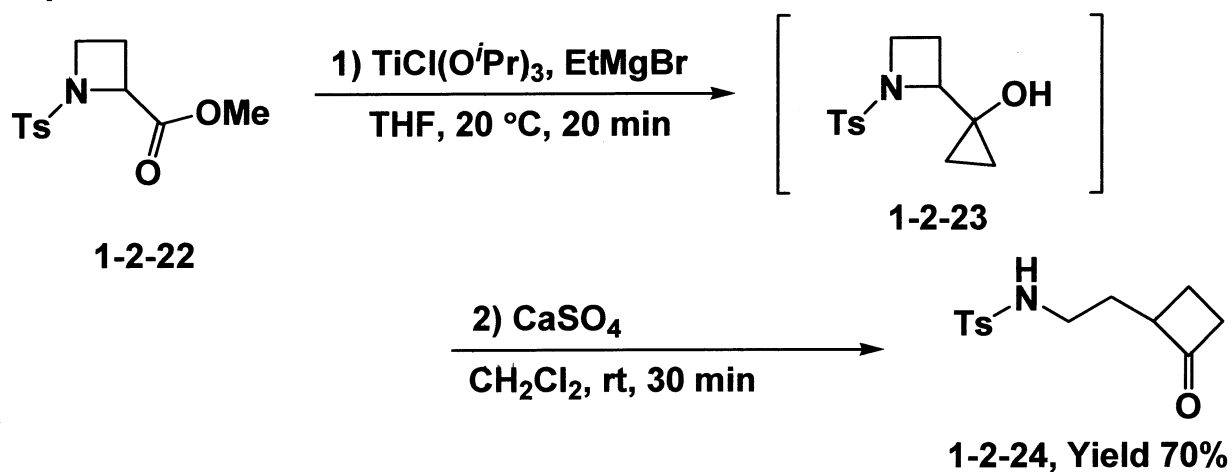


**DTBB = 4,4'-Di-*tert*-butylbiphenyl**

**1-2-21, Yield 37%**

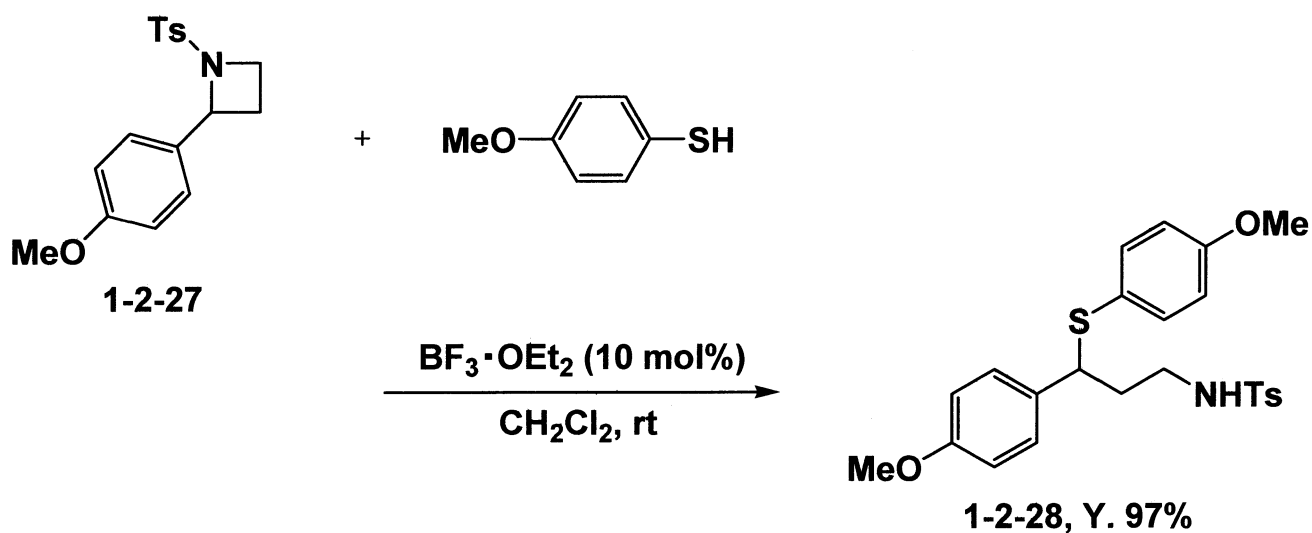
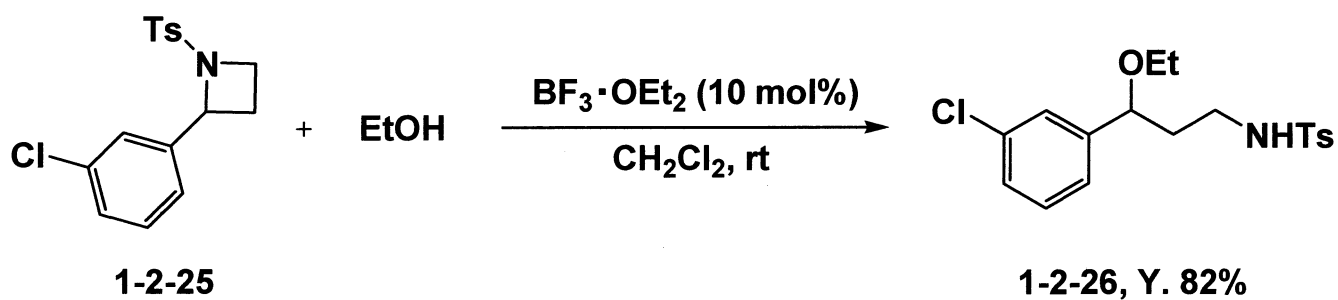
Singh らはアゼチジン 1-2-22 に対し、Kulinkovich 反応を行うことでシクロプロパノール中間体 1-2-23 を経て、アゼチジンの開環及び転位が進行し、シクロブタノン 1-2-24 が得られることを報告している (Equation 1-2-10)。<sup>24)</sup>

## Equation 1-2-10 Kulinkovich反応を経るシクロブタノン合成



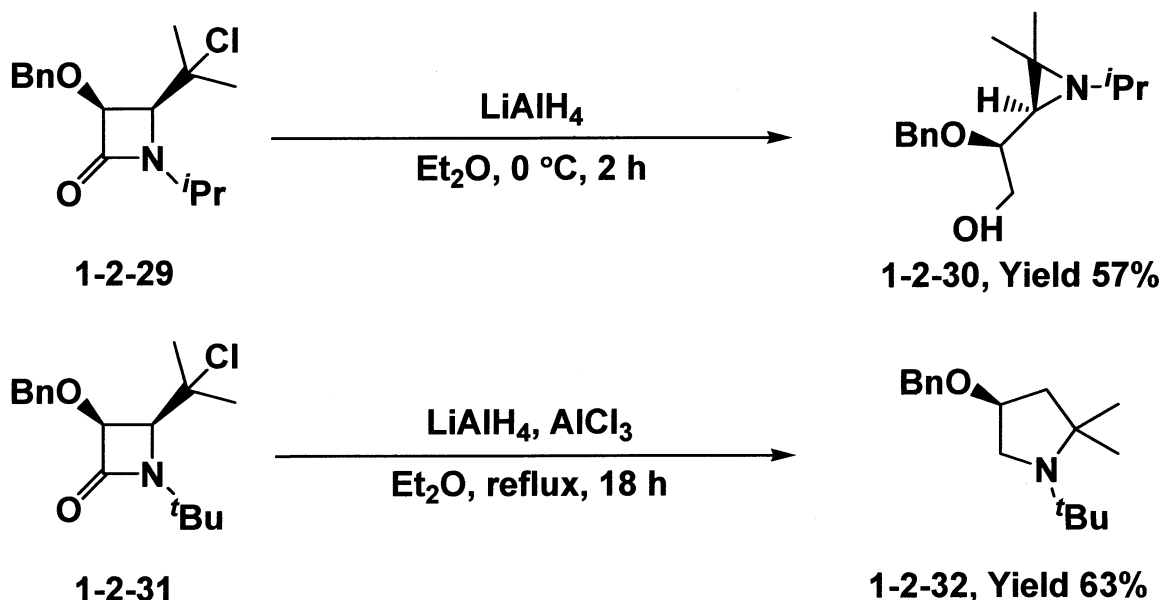
また、アゼチジン 1-2-25、1-2-27 にルイス酸を作用させることによる 1,4-双極子を利用した反応も報告している。アルコール又はチオールを加えることで、求核攻撃が進行しアゼチジンの開環反応とともに、対応するアミノエーテル 1-2-26 又はアミノチオエーテル 1-2-28 が良好な収率かつ一段階で生成している (Equation 1-2-11)。<sup>25)</sup>

## Equation 1-2-11 アルコール及びチオールを用いた開環反応



Kimpe らは  $\beta$ -ラクタムを  $\text{LiAlH}_4$  で還元することで転位が進行し、アジリジンやピロリジンが得られることを報告している。(Equation 1-2-12)。<sup>26-27)</sup>

**Equation 1-2-12**  $\beta$ -ラクタムの還元によるアジリジン及びピロリジン合成



1-2-29、1-2-31 のような 2-(1-ハロアルキル)基を有する  $\beta$ -ラクタムでは、N(1)-C(4)開裂後に転位が進行しアジリジン 1-2-30 が得られることや、更に  $\text{AlCl}_3$  を加えて還元力を調節することで異なる転位が進行し、ピロリジン 1-2-32 が得られることを報告している。

以上述べてきたように、アゼチジンの特異な反応性を利用した反応は多数報告されている。しかしながら、3 位にカルボニル基を有するアゼチジンの位置選択的な還元的開環を利用してエノラートを形成し、アルドール型炭素-炭素結合形成反応に応用する方法はアミノケトン誘導体を合成できるため大変有用であるが、未だに報告されていない。そこで次章では、四ヨウ化チタンにより促進される *N-p*-トシルアゼチジン-3-オンの位置選択的開環反応及び炭素-炭素結合形成反応について詳細に研究したので述べる。

## 第 二 章

---

ハロゲン化チタンにより促進される  
アゼチジン-**3**-オンの位置選択的開環を用いる  
炭素-炭素結合形成反応

---



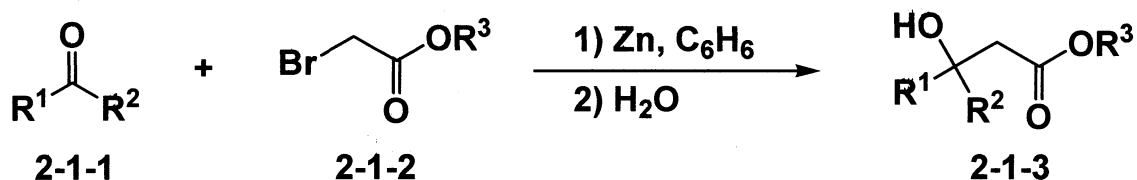
## 従来の還元的アルドール及び Mannich 型反応

有機合成化学において、アルドール及び Mannich 反応は効率的に新たな炭素-炭素結合を形成する有用な手法となっている。本節ではこれらの反応についていくつか述べる。

近年、 $\alpha$ -ハロカルボニル化合物から還元的にエノラートを形成し、炭素-炭素結合形成反応に利用する手法が注目を集めており、種々の金属を用いる例が数多く報告されている。

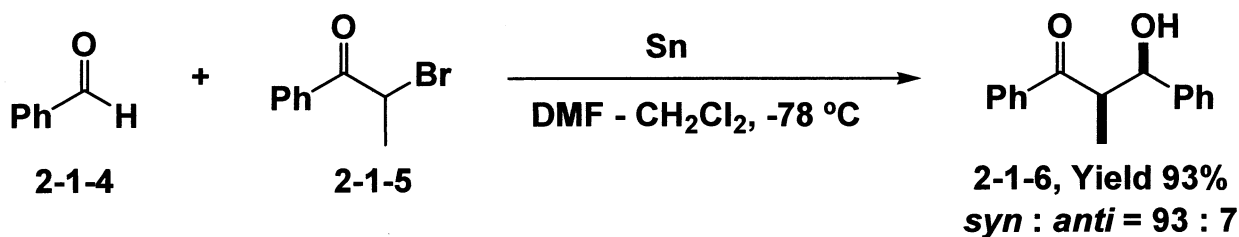
1887 年、Reformatsky は  $\alpha$ -ハロカルボニル化合物 2-1-1 に亜鉛を作用させることで亜鉛エノラートを形成し、炭素-炭素結合形成反応に応用した。それ以来、さまざまな金属による還元的エノラートが調製され、反応に利用されるようになった (Equation 2-1-1)。<sup>1-5)</sup>

### Equation 2-1-1 Reformatsky 反応



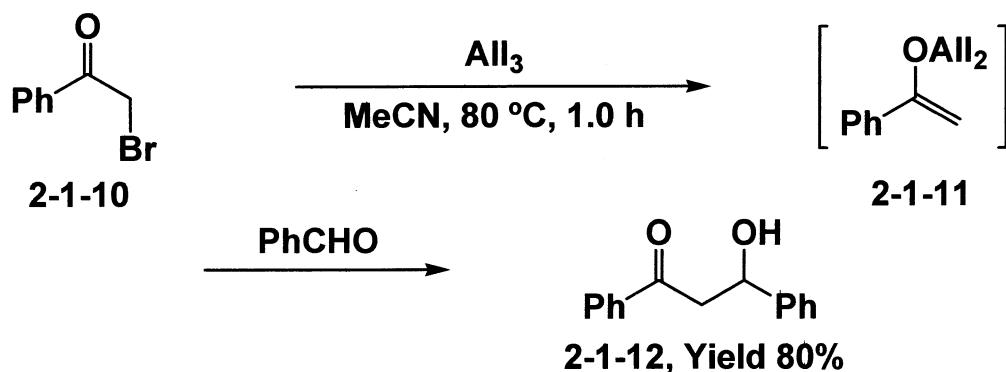
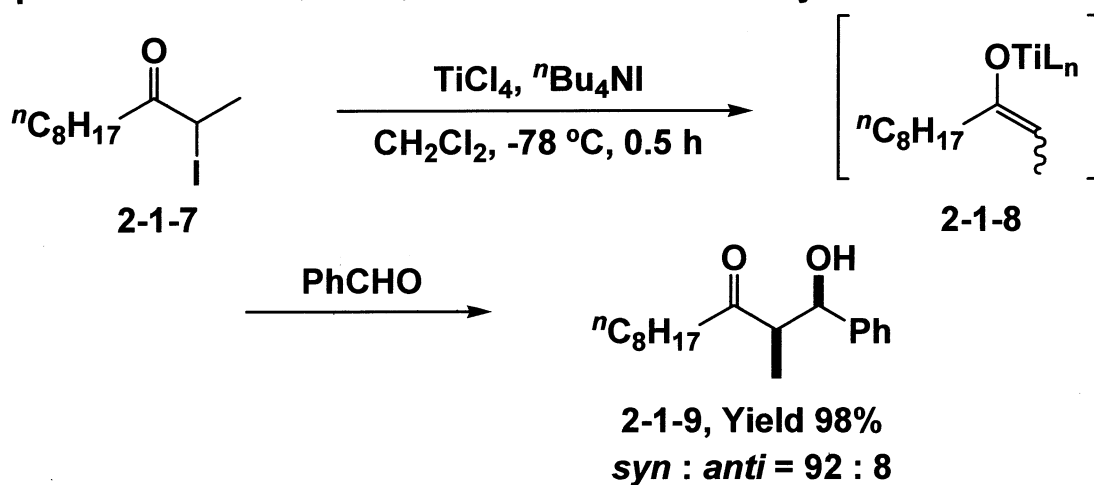
向山らは  $\alpha$ -ブロモケトン 2-1-5 にスズを作用させることで、スズエノラートを形成し、アルデヒドやケトンと反応させることにより良好な収率で  $\beta$ -ヒドロキシケトン 2-1-6 を得ている (Equation 2-1-2)。<sup>6)</sup> また高いジアステレオ選択性を示すのも、このスズエノラートの特徴である。<sup>7)</sup>

## Equation 2-1-2 Snを用いたReformatsky型反応



また  $\alpha$ -ハロケトン類は金属ヨウ化物の作用により還元的エノラート生成が可能であり、金属ヨウ化物による Reformatsky 型反応は  $\text{TiCl}_4$ - $n\text{Bu}_4\text{NI}$ <sup>8),9)</sup>、 $\text{AlI}_3$ <sup>10)</sup>等により促進されることが報告されている (Equation 2-1-3)。<sup>11)</sup>

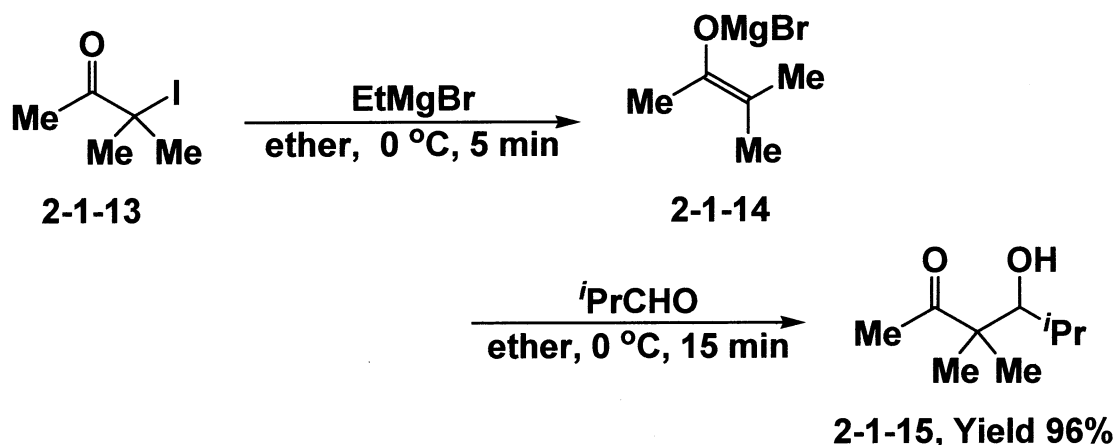
## Equation 2-1-3 金属ヨウ化物を用いたReformatsky型反応



大瀧らは  $\alpha$ -ハロケトン 2-1-13 に対し  $n\text{BuLi}$ 、 $\text{PhMgBr}$ 、 $\text{Et}_2\text{Zn}$  等の有機金属試薬を作用させることでハロゲン-金属交換を経て金属エノラート 2-1-14 を調製し、さらにその調製した金属エノラートに対しア

ルデヒドを作用させることでアルドール型生成物 2-1-15 が得られることを報告している (Equation 2-1-4)。<sup>12)</sup>

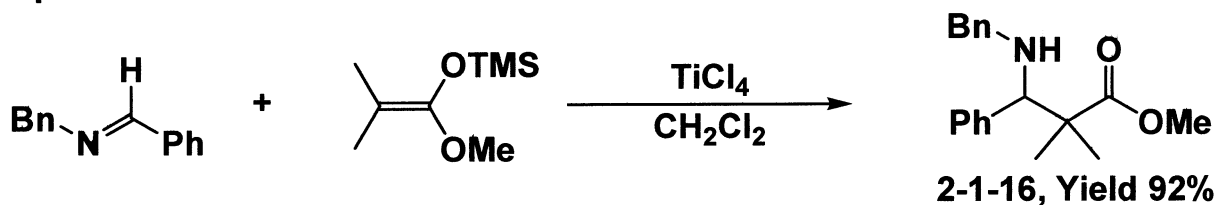
**Equation 2-1-4** ハロゲン-金属交換を経るアルドール型反応



Mannich 反応は、近年注目されている  $\beta$ -ラクタム系抗生物質等の重要な構造単位である 1,3-アミノケトン、1,3-アミノアルコールを合成する有効な手法であり、この反応を促進する様々な活性化剤が開発されてきた。

1977 年、尾島らは温和な条件下で  $\beta$ -アミノエステル 2-1-16 を合成する手法として、化学量論量の四塩化チタンを用いる Mannich 反応を報告している (Equation 2-1-5)。<sup>13)</sup>

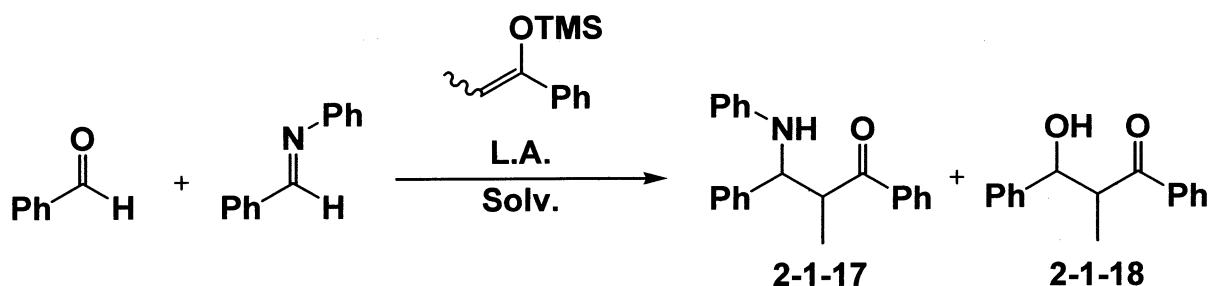
**Equation 2-1-5** 四塩化チタンを用いるMannich反応



1995 年、小林らはイッテルビウムやスカンジウムなどのランタノイドトリフラートを触媒として利用することで、Mannich 反応が速やかに進行することを報告している。<sup>14)</sup> この触媒の優れた点は一般のルイス酸と違い、水に極めて安定なことである。そのため水を含む反応系

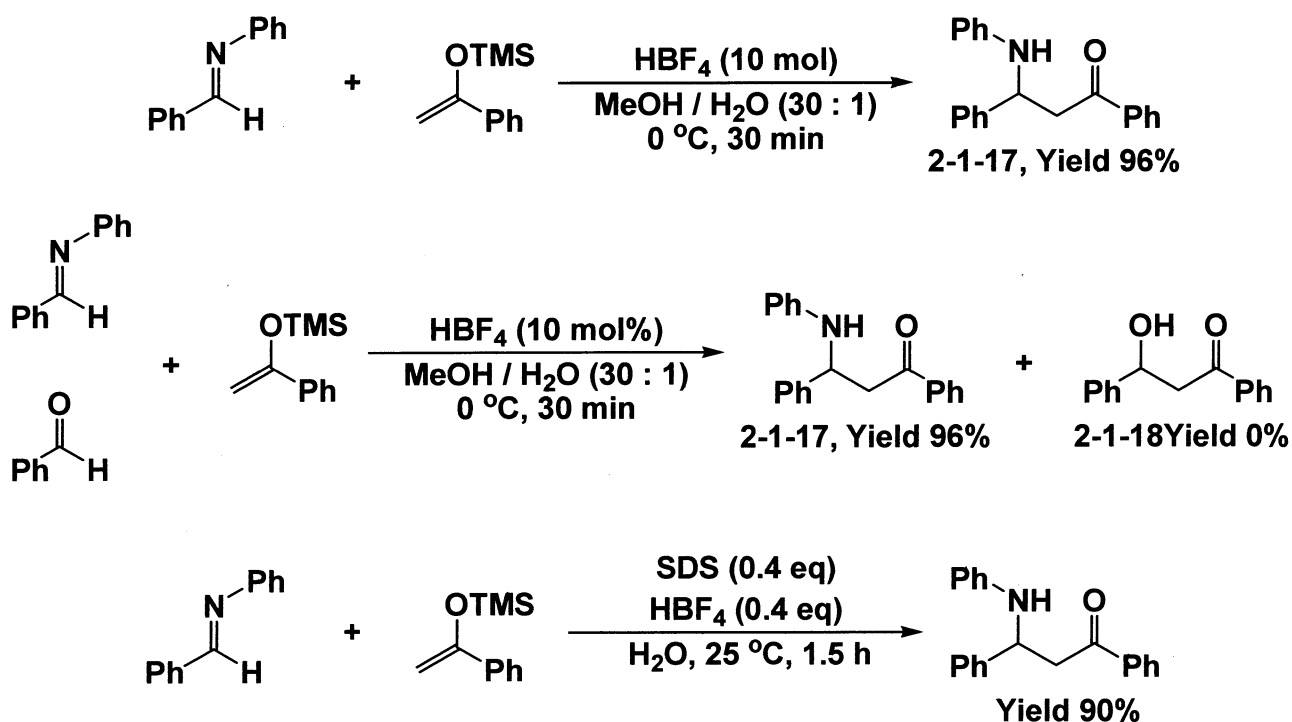
でも用いることができ、一度使用した触媒を反応終了後再利用することもできる。またこの触媒は系内にイミン、アルデヒド共存下で反応を行うと、選択的にイミンを活性化することを報告している (Equation 2-1-6)。<sup>15)</sup>

**Equation 2-1-6** ランタノイドトリフレートを用いたMannich反応



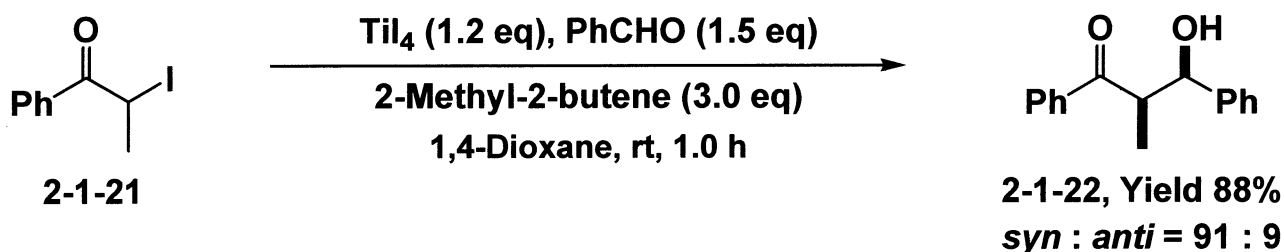
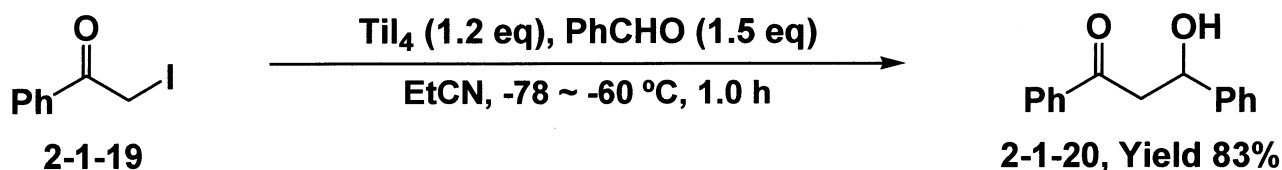
L.A. (eq)	Solv.			
Yb(OTf) <sub>3</sub> (0.2)	EtCN	>99	:	1
SnCl <sub>4</sub> (1.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	:	99

また秋山らは触媒としてルイス酸ではなくプロトン酸である HBF<sub>4</sub> が Mannich 反応を効果的に促進することを見出している。反応はアルコール-水の混合溶媒中で行うことができ、かつ比較的短時間で目的の付加体を得ている。<sup>16)</sup> 官能基選択性も高く、選択的にイミンを活性化する。また界面活性剤であるドデシル硫酸ナトリウム (SDS) を用いることで、水中での反応も可能にしている (Equation 2-1-7)。

Equation 2-1-7 HBF<sub>4</sub>により促進されるMannich反応

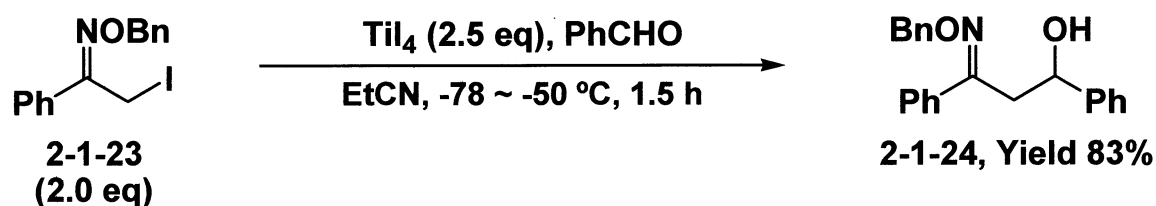
本研究室では四ヨウ化チタンのルイス酸性および還元能力<sup>17),18)</sup>に注目し、効率よくチタンエノラートを調製して様々な反応に応用している。四ヨウ化チタンの存在下、種々の $\alpha$ -ハロケトン 2-1-19、2-1-21 とアルデヒドを反応させることで、良好な収率で付加体 2-1-20、2-1-22 が得られる。特に $\alpha$ -ヨードプロピオフェノン 2-1-21 を用いた場合、高ジアステレオ選択的に目的の付加体 2-1-22 が得られる (Equation 2-1-8)。<sup>19)</sup>

**Equation 2-1-8** 四ヨウ化チタンを用いた $\alpha$ -ハロケトンのアルドール反応



また、四ヨウ化チタンの存在下、 $\alpha$ -ハロオキシムエーテル 2-1-23 とアルデヒドを反応させることで、良好な収率で付加体 2-1-24 が得られることも見出している (Equation 2-1-9)。<sup>20)</sup>

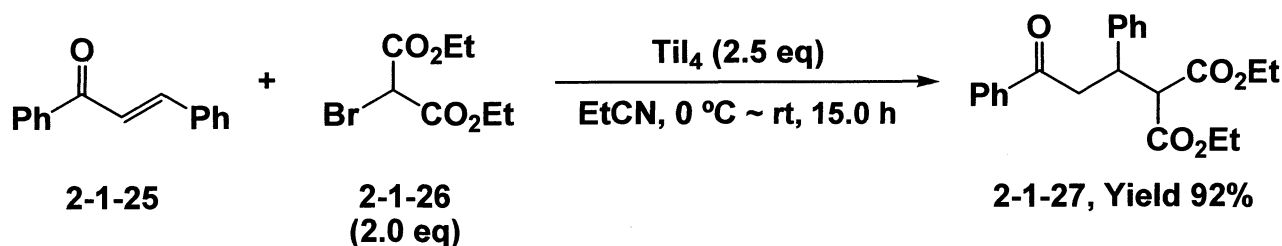
**Equation 2-1-9** 四ヨウ化チタンを用いた $\alpha$ -ハロオキシムエーテルのアルドール反応



The reactions were carried out using mixtures of *E* - and *Z* - isomers.

また、ハロゲン化活性メチレン化合物 2-1-26 に四ヨウ化チタンを作用させることでチタンエノラート種を形成し、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン 2-1-25 と反応させることで対応する Michael 付加体 2-1-27 が良好な収率で得られることも見出している (Equation 2-1-10)。<sup>21)</sup>

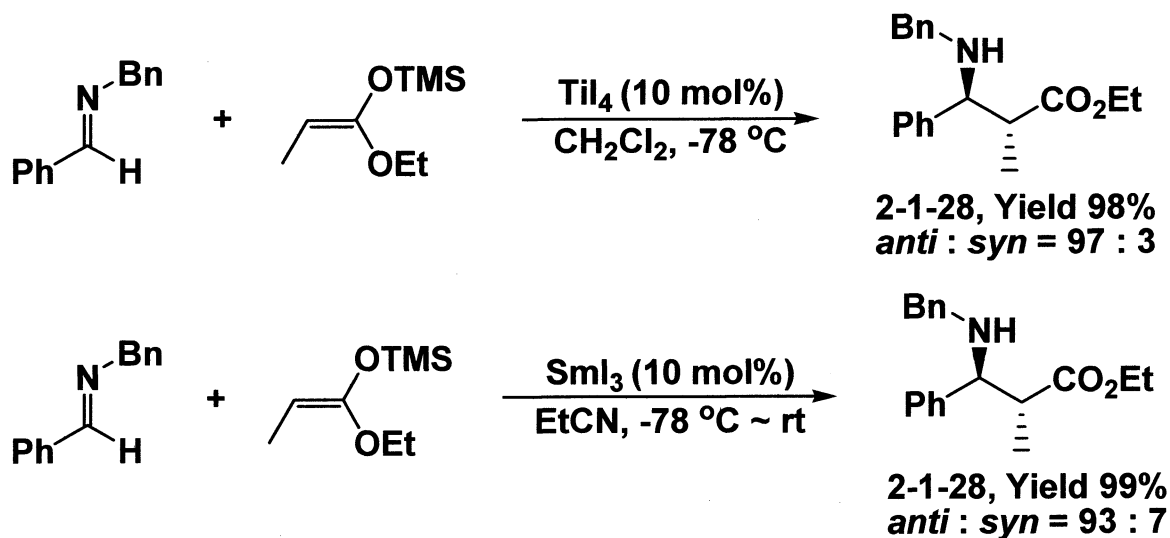
**Equation 2-1-10** 四ヨウ化チタンを用いたハロゲン活性メチレン化合物のMichael反応



さらに、本研究室では種々の活性化剤を用いた Mannich 型反応も検討しているのです、以下で述べる。

四ヨウ化チタン、<sup>22)</sup> ヨウ化サマリウム <sup>23)</sup> は Mannich 型反応を効果的に促進し、さらに高ジアステレオ選択的に  $\beta$ -アミノエステル 2-1-28 を与えることを見出している (Equation 2-1-11)。

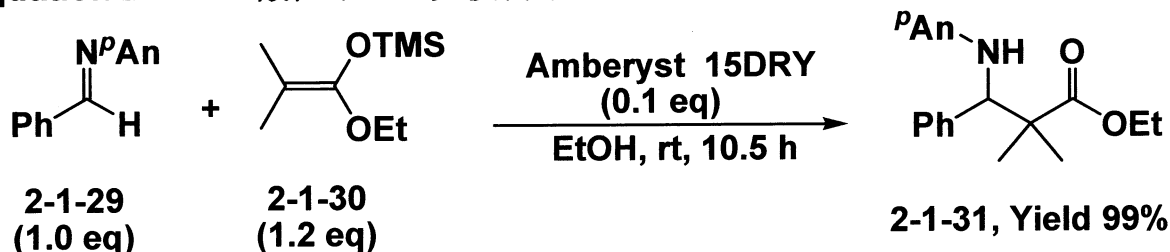
**Equation 2-1-11** 四ヨウ化チタン、ヨウ化サマリウムを用いたMannich反応



また、酸性イオン交換樹脂である Amberyst® 15DRY を触媒として用いた Mannich 型反応も報告されている。反応は触媒量の Amberyst® 15DRY 存在下、ベンズアルデヒドから誘導した *p*-アニシルイミン 2-1-29 とイソ酪酸エチルから誘導したケテンシリルアセタール 2-1-30 を用いてエタノール溶媒中で行っている。反応は速やかに進行し、対応する Mannich 付加体 2-1-31 が良好な収率で得られることを

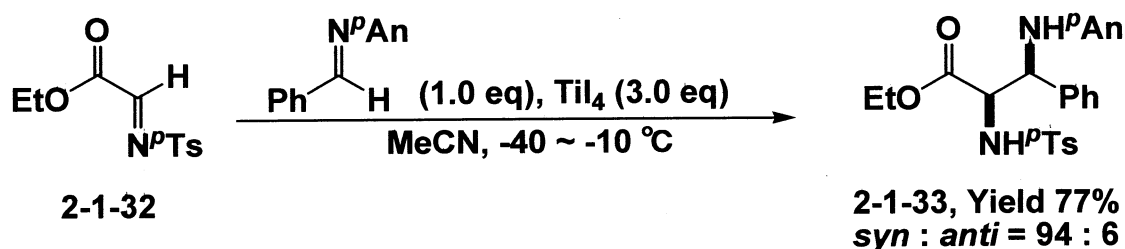
明らかにしている (Equation 2-1-12)。この反応の利点は高分子触媒を用いることにより、ろ過によって反応系から触媒を取り除くことができ、さらに触媒の再利用が可能となること、また溶媒も比較的環境にやさしいエタノールを用いることにより、環境にやさしい反応を実現することができる点である。

**Equation 2-1-12** 酸性イオン交換樹脂を用いたMannich型反応



グリオキシル酸由来の *p*-トシルイミン 2-1-32 に四ヨウ化チタンを作用させることによりチタンエノラートを調製し、ベンズアルデヒド由来の *p*-アニシルイミンと反応させることにより、良好な収率、高ジアステレオ選択的に 1,2-ジアミン 2-1-33 が得られることを報告している (Equation 2-1-13)。この反応は官能基選択性、立体選択性ともに良好な反応であり、1,2-ジアミンの新しい合成法として期待できる。

**Equation 2-1-13** グリオキシル酸由来の*p*-トシルイミンを用いたMannich型反応



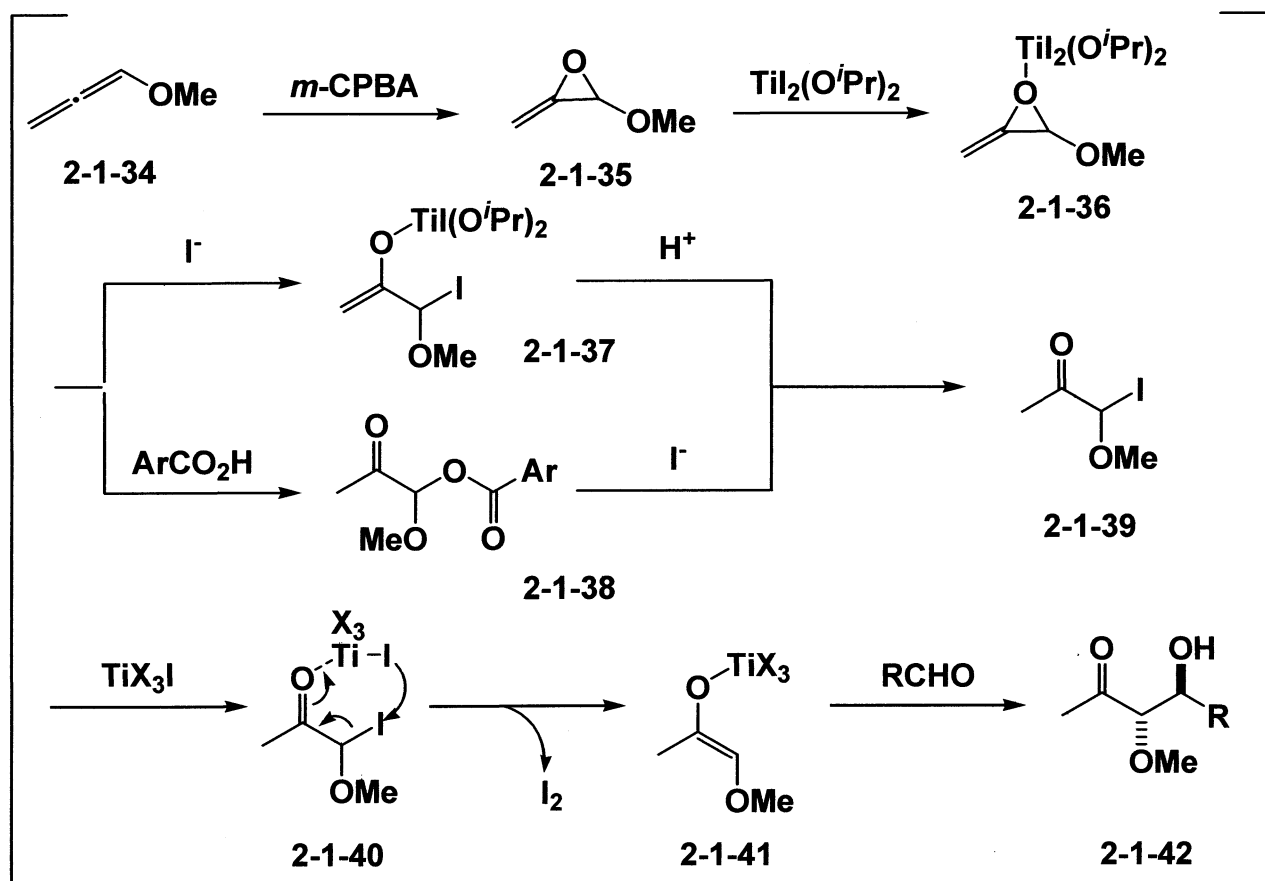
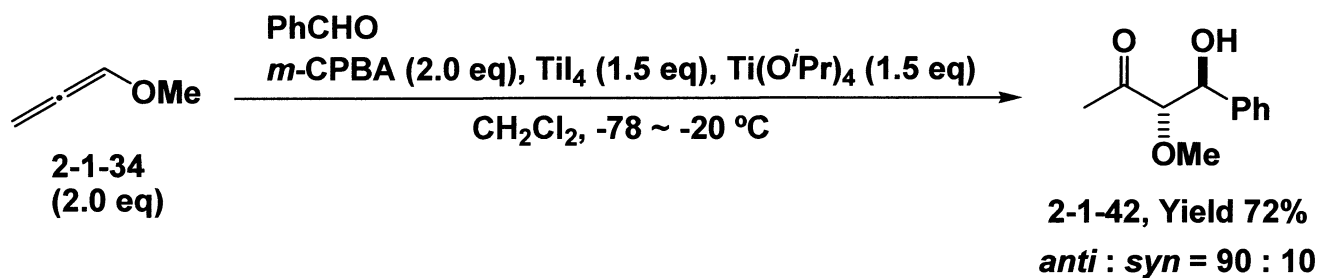
これまで述べてきたように、 $\alpha$ -ハロケトン類は金属ヨウ化物の作用により還元的エノラート生成が可能であり、アルドール型の反応に利用される。この反応ではヨウ化物イオンの求核性に基づく還元反応が鍵であり、エポキシド等の開環ヨウ素化反応と組み合わせ、系内で $\alpha$ -



ヨードカルボニル化合物誘導体を生成できれば、不安定な中間体を単離することなく多段階反応を促進できると考えられる。

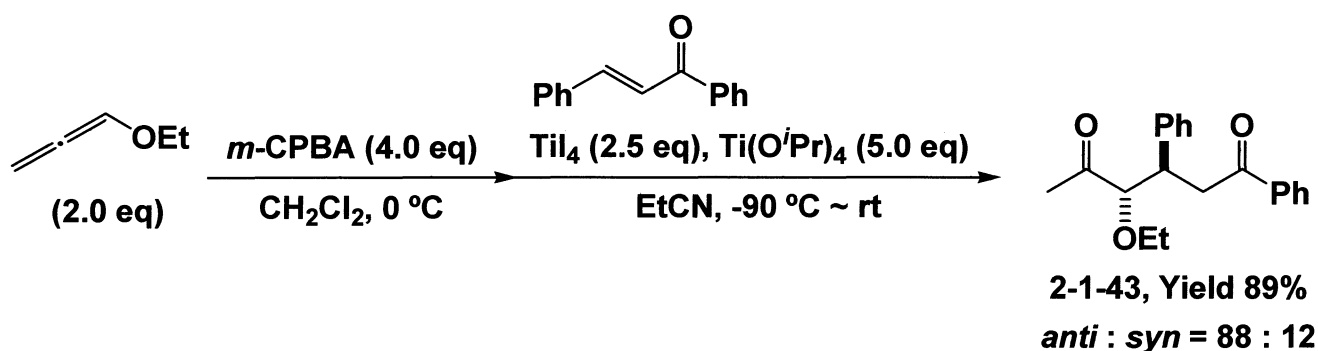
当研究室では、メトキシアレン **2-1-34** とメタクロロ過安息香酸によって位置選択的なエポキシ化反応によりメトキシアレンオキシド **2-1-35** を調製した後、四ヨウ化チタンの還元能力を利用することにより、選択的にアルコキシアセトンのエノラート **2-1-36** を生成し、アルドール型炭素-炭素結合形成反応に利用できることを見出している (Equation 2-1-14)。<sup>24),25)</sup>

**Equation 2-1-14** メトキシアレンの位置選択的エポキシ化を経るアルドール反応



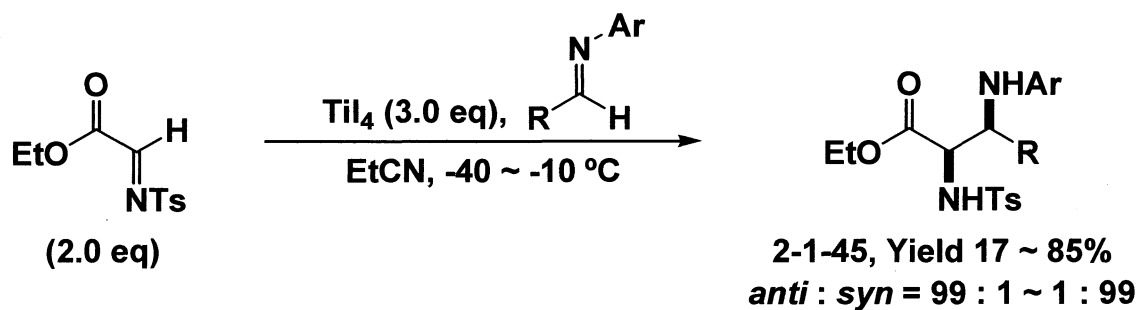
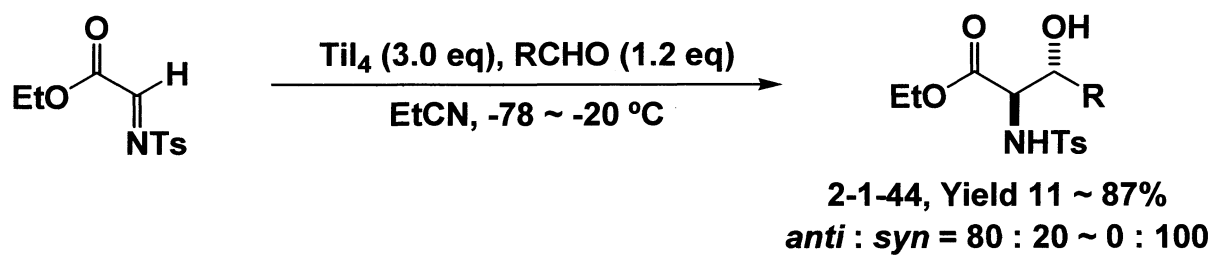
また、アルコキシアレンオキシドが  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物と反応することで、Michael 付加体 2-1-43 が良好な収率で得られることも見出している (Equation 2-1-15)。<sup>26)</sup>

## Equation 2-1-15 アルコキシアレンオキシドのMichael反応

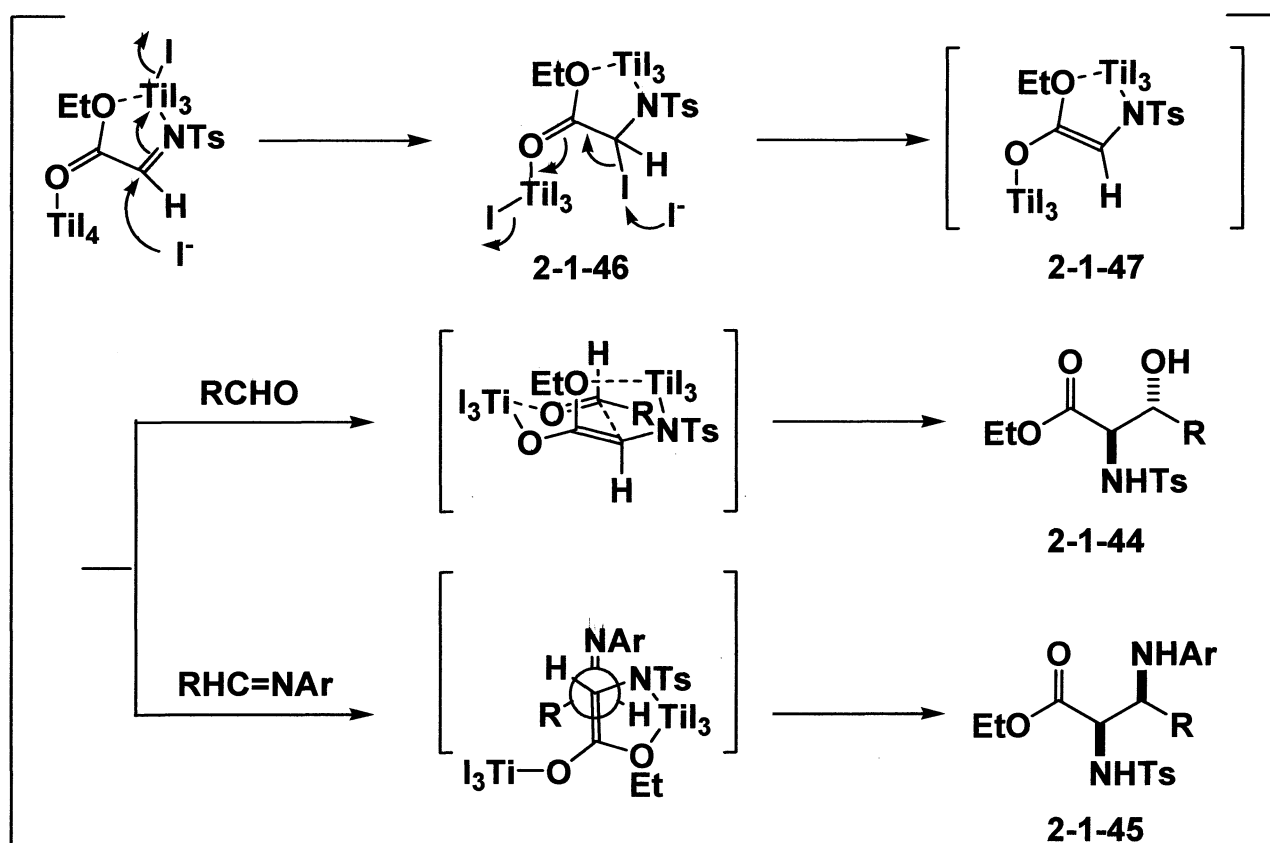


さらに、四ヨウ化チタンの存在下、グリオキシル酸エステル由来のイミンとアルデヒドあるいはイミンを反応させることで、良好な収率で付加体 **2-1-44**、**2-1-45** が得られる (Equation 2-1-16)。<sup>27), 28)</sup> これは、グリオキシル酸エステルから誘導したイミンに四ヨウ化チタンを作用させることにより、官能基選択的にイミノ基のみが還元された  $\alpha$ -アミノ- $\alpha$ -ハロカルボニル化合物 **2-1-46** に変換される。さらに、もう一分子の四ヨウ化チタンにより (*E*)-エステルエノラート **2-1-47** が生じ、アルデヒドあるいはイミンと反応させることによりアルドールあるいは Mannich 型反応が進行し、 $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシエステル **2-1-44** および  $\alpha, \beta$ -ジアミノエステル **2-1-45** が収率よく得られる。アルデヒドの場合は環状遷移状態を経て *anti*- $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシエステルが優先して得られ、イミンあるいは配位の不十分なアルデヒドの場合は非環状遷移状態を経て *syn*-体が優先して得られると考えられる (Equation 2-1-17)。

Equation 2-1-16 グリオキシル酸エステル由来のイミンとアルデヒド及びピイミンとの反応

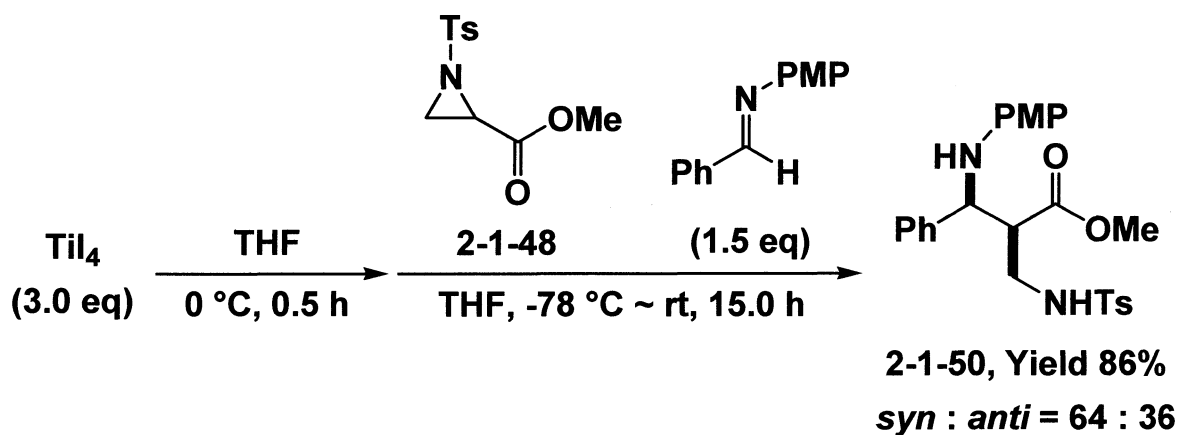
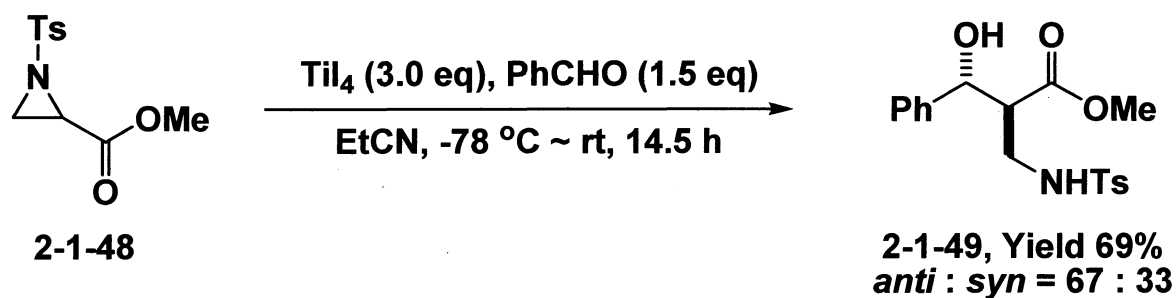


Equation 2-1-17 反応機構



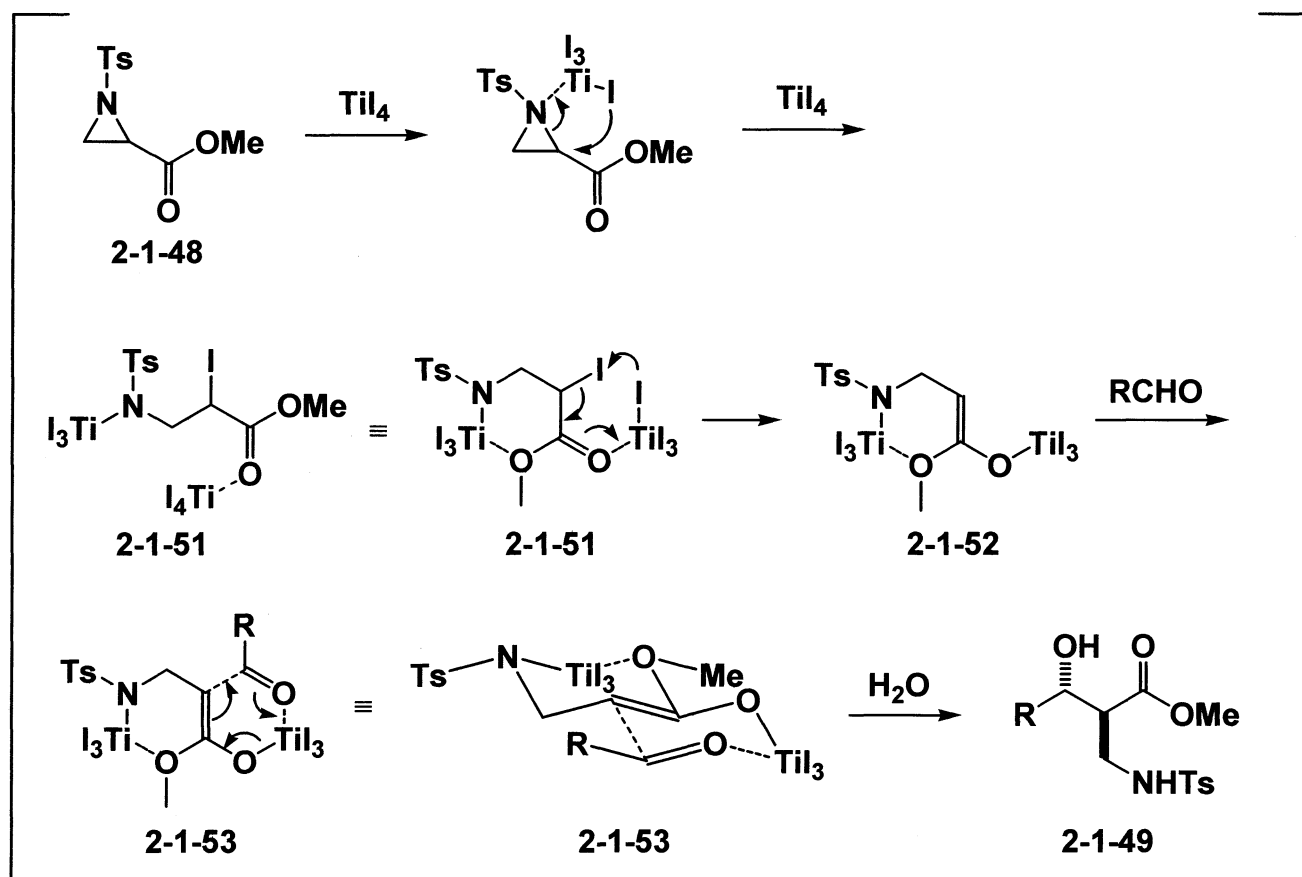
さらに四ヨウ化チタンの存在下、*N-p*-トシル-2-アルコキシカルボニルアジリジン 2-1-48 とアルデヒドあるいはイミンを反応させることでアルドールあるいは Mannich 型炭素-炭素結合形成反応が進行することを見出している (Equation 2-1-18)。<sup>29)</sup>

**Equation 2-1-18** *N-p*-トシル-2-アルコキシカルボニルアジリジンの反応



この反応における反応機構及び立体選択性は次のように考えられる (Equation 2-1-19)。

## Equation 2-1-19 反応機構

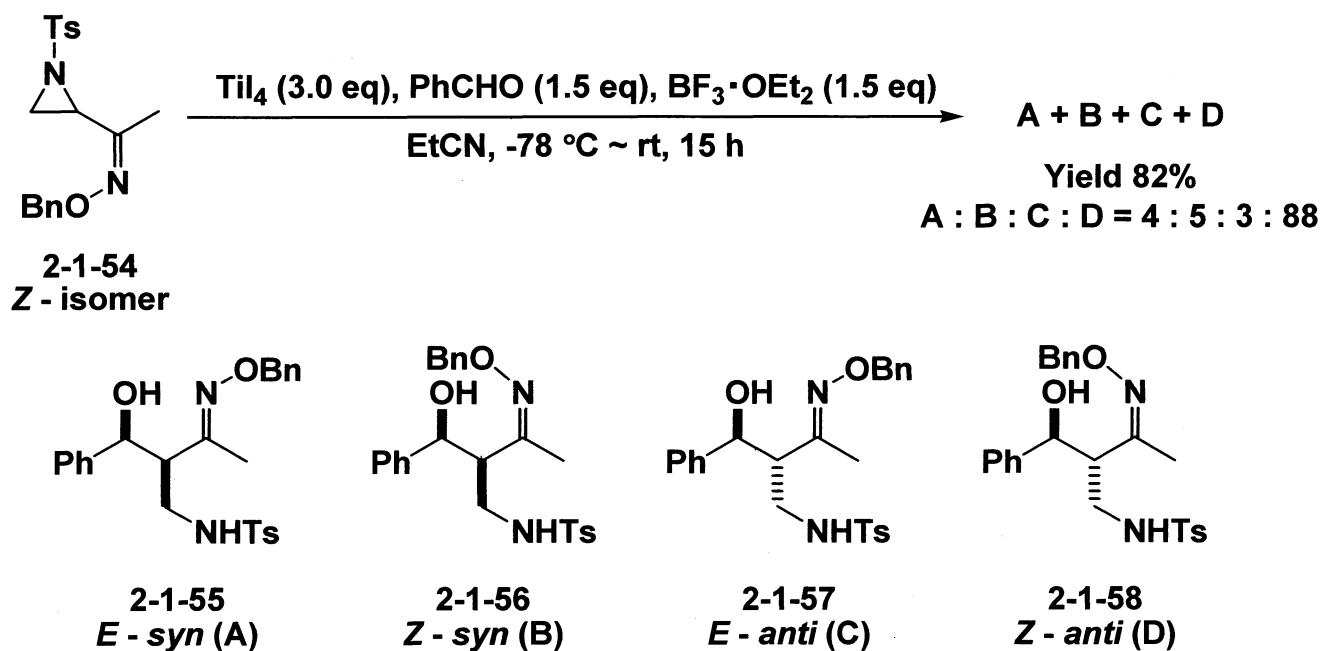


まずアジリジンの 2-位への選択的なヨウ化物イオンの求核攻撃により、 $\alpha$ -ヨードカルボニル化合物誘導体 **2-1-51** が生成する。この  $\alpha$ -ヨードカルボニル化合物誘導体がもう一分子の四ヨウ化チタンの作用により、還元的にエノラート **2-1-52** を形成する。この際 *N* 上のチタン原子がエステルの酸素原子に配位し、六員環を形成することで *E*-体選択的にエノラートが形成すると考えられる。さらにこの *E*-体エノラートがアルデヒドと反応し、ビシクロ体である中間体 **2-1-53** を経過することで *anti* 選択的にアルドール体が得られると考えることができる。

また、アジリジンの 2-位のアルコキシカルボニル基をオキシムエーテル **2-1-54** に置き換えることで反応性や選択性に様々な違いが生じ

ることも見出している (Equation 2-1-20)。<sup>30)</sup>

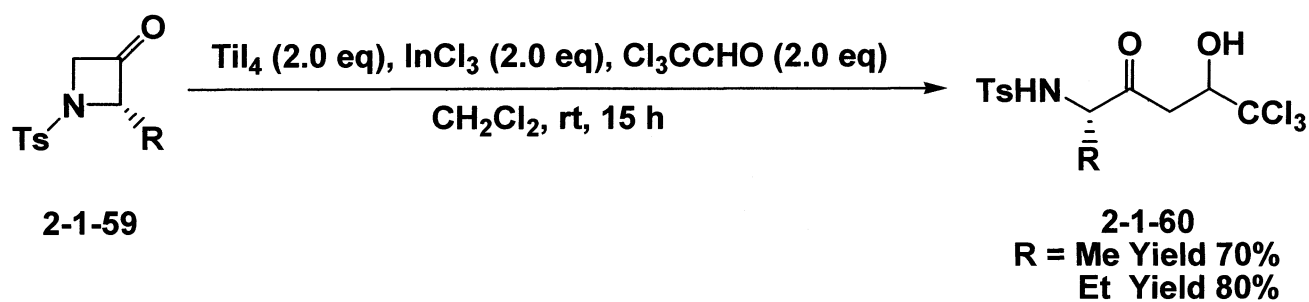
**Equation 2-1-20** *N-p*-トシル-2-オキシムアジリジンの反応



このように、アジリジンはその歪んだ三員環の構造から多くの求核剤の攻撃を受け易く、高い反応性を持っているため、四ヨウ化チタンを用いることで還元的に開環反応が進行し、生じたエノラートをアルデヒドやイミンと反応させることでアルドール型炭素-炭素結合形成に利用できる。

本研究室ではアジリジンの反応を応用し、四ヨウ化チタン存在下、同じく窒素を含む四員環化合物の 2-アルキル-*N-p*-トシル-2-アゼチジン-3-オン **2-1-59** とアルデヒドもしくはイミンを作用させることで、新たな炭素-炭素結合形成反応が進行することを見出している (Equation 2-1-21)。<sup>31)</sup>

**Equation 2-1-21** 2-アルキル-*N-p*-トシル-2-アゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応



次節以降では、2 位に様々な置換基を有するアゼチジンに対し、種々のハロゲン化チタンを作用させることで位置選択的な開環反応を行っており、さらに生じたチタンエノラートに対し求電子剤を作用させることで還元的アルドール反応及び **Mannich** 型反応の検討を行っており、これについて詳細に述べる。



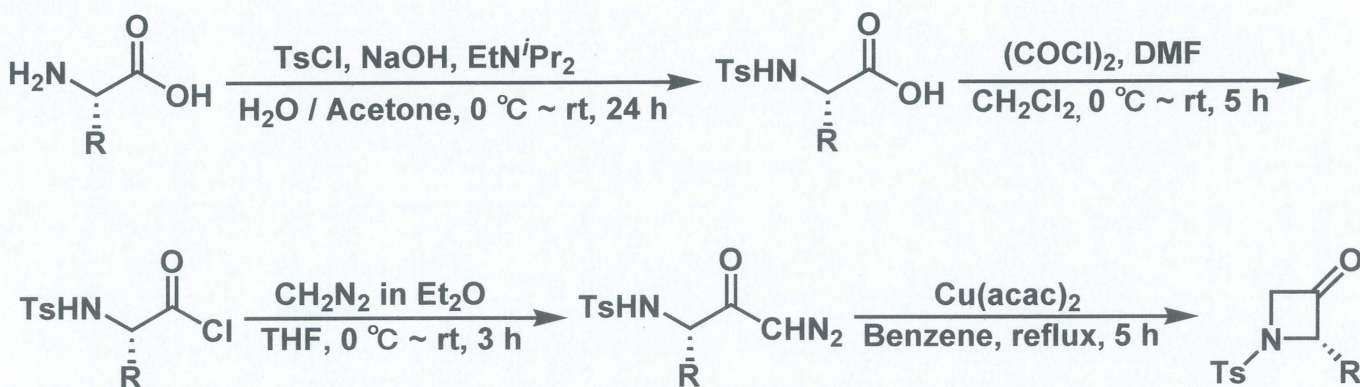
## 第二節

四ヨウ化チタンにより促進される  
アゼチジン-3-オンの  
還元的アルドール及び Mannich 型反応

前節では、従来の還元的アルドール及び Mannich 型反応について述べた。本節では四ヨウ化チタンの還元能力を活かし、アゼチジンに作用させることで還元的に開環反応を行い、同時に形成されたエノラートに対し、アルデヒド及びイミンを求電子剤として用いた還元的アルドール及び Mannich 型反応について述べる。

初めに、文献の方法に従い、 $\alpha$ -アミノ酸から 2-アルキル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オンを調製した (Scheme 2-2-1)。

**Scheme 2-2-1** 原料合成

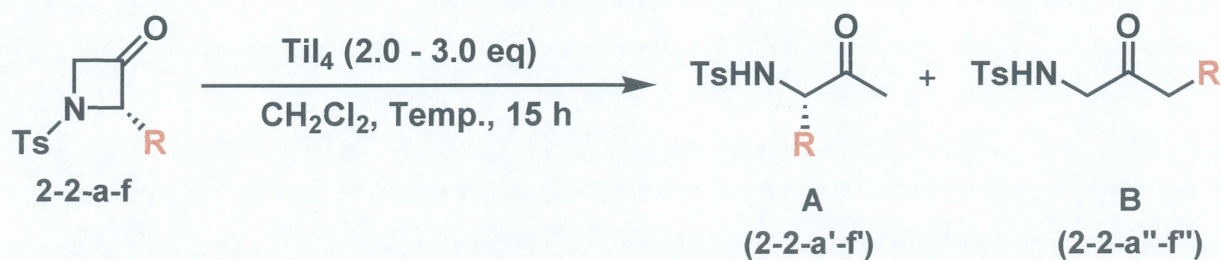


そして、これらの 2-アルキル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オンに対し、四ヨウ化チタンを用いた還元的開環反応の検討を行った。反応はアルゴン雰囲気下、四ヨウ化チタンのジクロロメタン溶液に、2-アルキル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン 2-2-a-f のジクロロメタン溶液を滴下することで行った。その結果、目的のアゼチジンの還元体を 76-97% と良好な収率で得ることが出来た (Table 2-2-2)。



Table 2-2-2

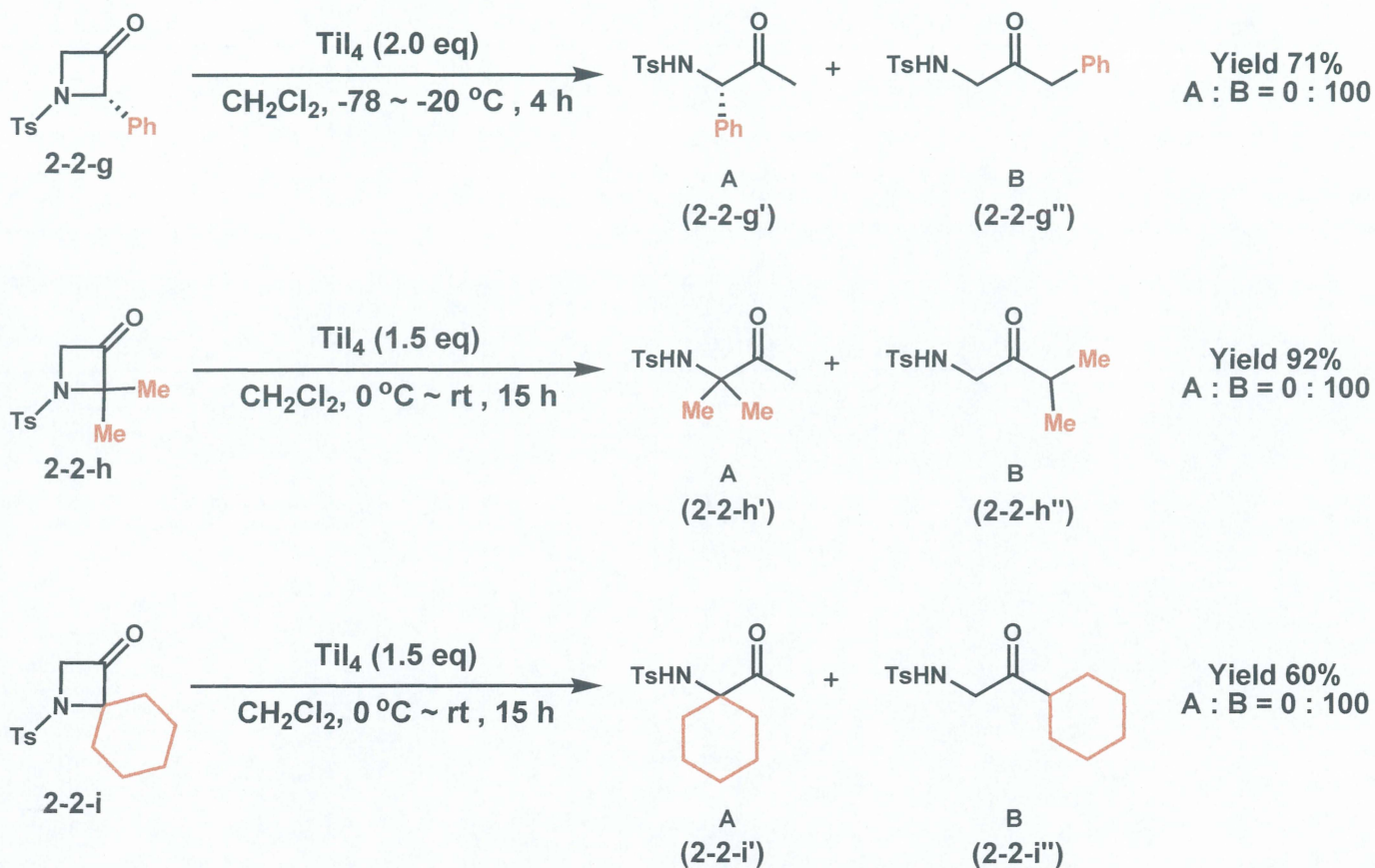
様々な2-アルキル-N-p-トシルアゼチジン-3-オンの還元的開環反応の検討



Entry	R	2-2	TiI <sub>4</sub>	Temp.	Yield (%)	A : B
1	Me	a	2.0	0 °C to rt	89	95 : 5
2	Et	b	2.0	0 °C to rt	76	83 : 17
3	<i>i</i> Pr	c	3.0	rt	76	77 : 23
4	Bn	d	3.0	rt	82	92 : 8
5	<i>i</i> Bu	e	2.0	0 °C to rt	97	63 : 37
6	<i>s</i> Bu	f	2.0	0 °C to rt	91	71 : 29

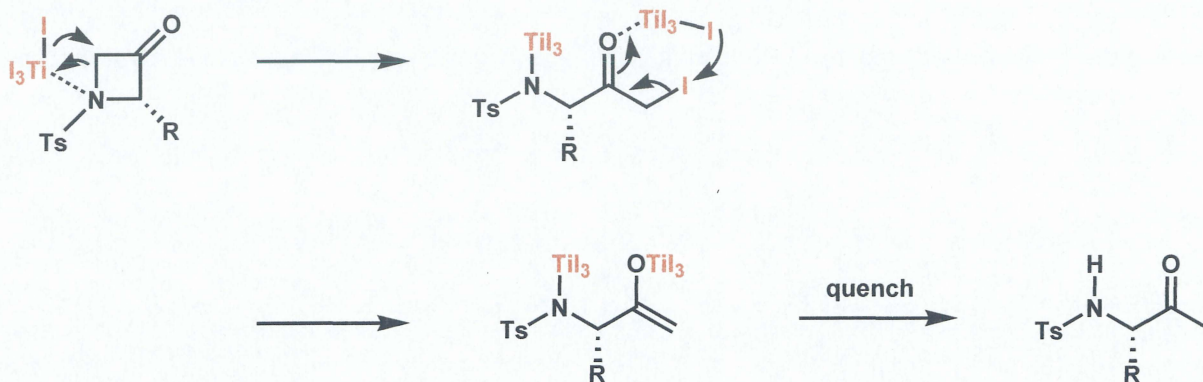
アゼチジンの反応点は、窒素の隣の少置換側の炭素とアルキル基の付け根の多置換側の炭素の2点存在するため、還元体として2種類の生成物が得られてくる可能性があり、この場合アゼチジンの少置換側から開環が進行したAを選択的に得た。対称的に、アゼチジンの2位の置換基をフェニル基、ジメチル基、スピロシクロヘキシル基とすると多置換側で開環が進行したBを選択的に得た (Scheme 2-2-3)。

## Scheme 2-2-3 その他の置換基検討



これらの位置選択性の違いは、立体的要因と電子的要因の二つから考えられる。少置換側で開環が進行する場合、アゼチジンの2位の置換基による立体障害のため、空いているメチレン炭素へヨウ化物イオンの攻撃が進行することで少置換側から開環が進行したと考えられる (Scheme 2-2-4)。

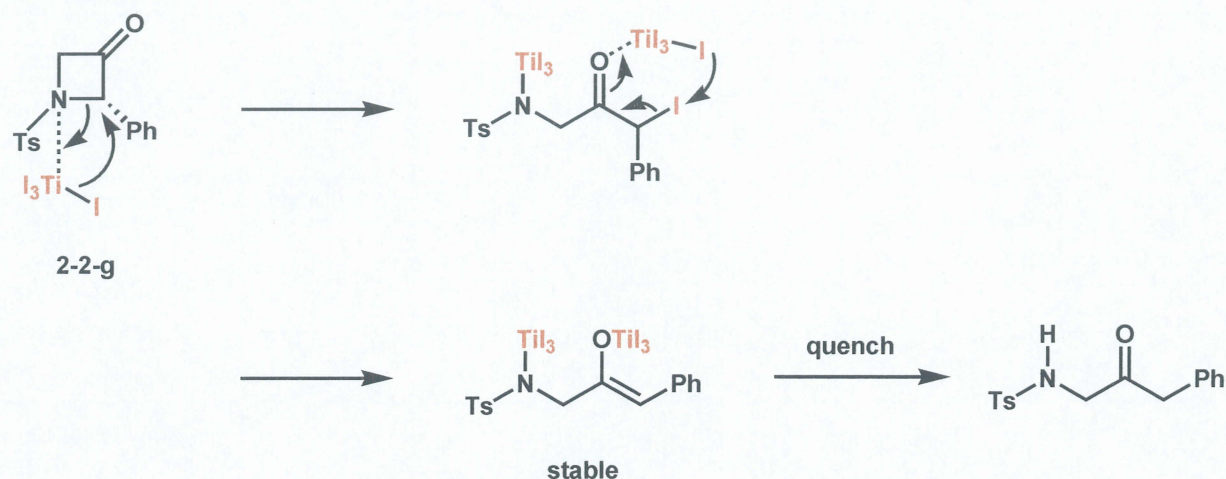
## Scheme 2-2-4 反応機構





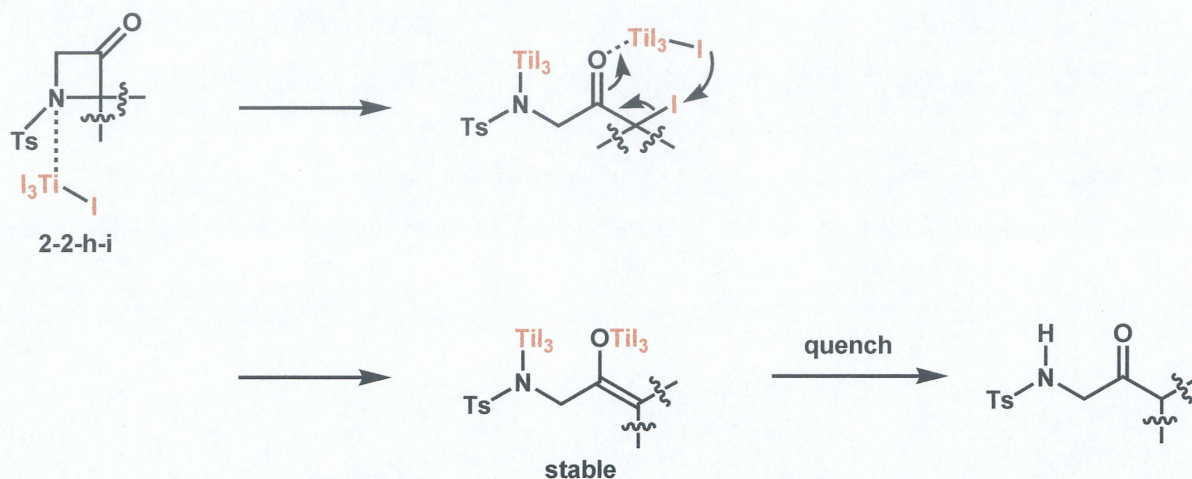
多置換側で開環が進行する理由としては電子的要因が考えられる。置換基がフェニル基の場合、開裂する結合の炭素がベンジル位であるため正電荷を安定化することができ、より安定な三置換エノラートを形成することで立体的な要因に優先して多置換側で開環が進行したと考えられる (Scheme 2-2-5)。

**Scheme 2-2-5** 反応機構



同様に、置換基がジメチル基、スピロシクロヘキシル基の場合も正電荷を安定化できる四級炭素から電子が流れ、安定な四置換エノラートを形成することで立体的要因に優先して多置換側から開環が進行したと考えられる (Scheme 2-2-6)。

**Scheme 2-2-6**

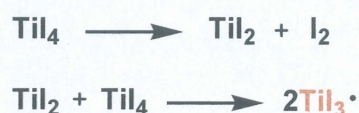


多置換側で開環が進行する機構としては、一電子移動の機構も考え

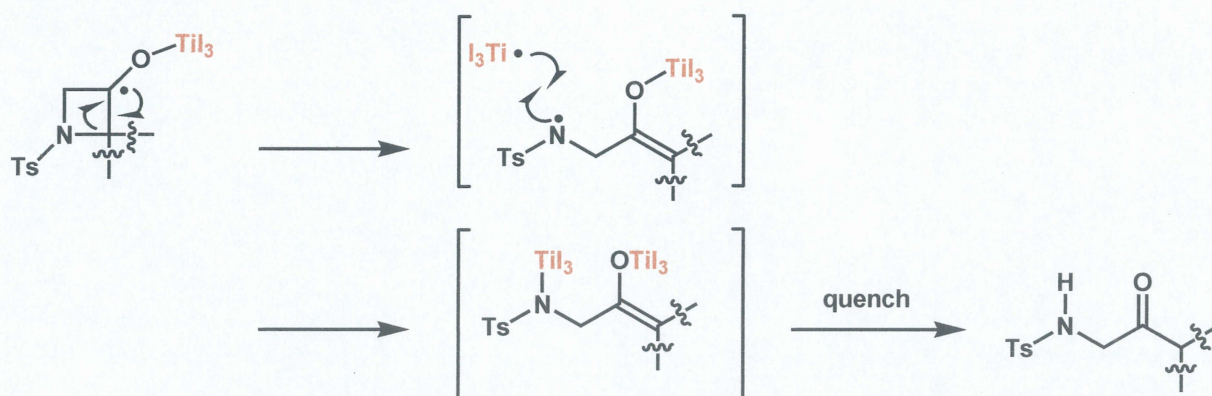


られる。まず系内で四ヨウ化チタン同士の不均化により二価の二ヨウ化チタンが形成し、その二価の二ヨウ化チタンと四ヨウ化チタンの不均化により三価の三ヨウ化チタンが系内で形成され (Scheme 2-2-7)、アゼチジンの 3 位の炭素への一電子移動により三級ラジカル中間体が形成し、ここで電子豊富な 2 位の炭素から電子が移動し N-C(2) 結合から開裂が進行することで立体的要因に優先して進行したと考えられる (Scheme 2-2-8)。

**Scheme 2-2-7** 三価チタンの形成



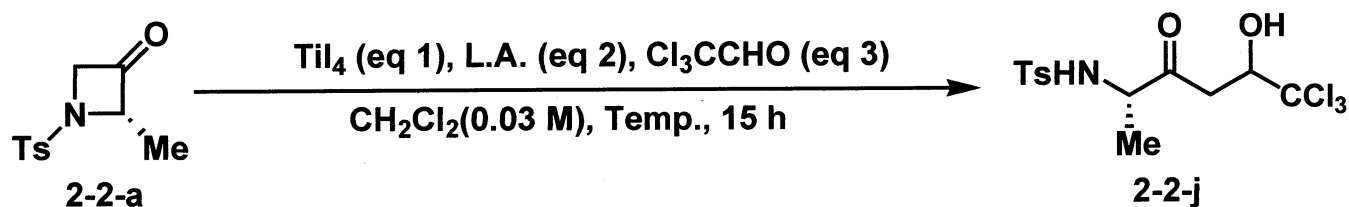
**Scheme 2-2-8** ラジカル機構



これらの結果からアゼチジンの還元的開環反応が良好に進行することがわかった。そこで、更に求電子剤を加え、還元的アルドール及び Mannich 型反応の検討を行うことにした。

まず初めに、2 位にメチル基を有するアゼチジンを用い、求電子剤としてクロラル、活性化剤として各種ルイス酸を用いて検討を行った (Table 2-2-9)。

**Table 2-2-9** 2-Me-N-p-トシルアゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応の検討



Entry	eq 1	L.A. (eq 2)	eq 3	Temp.	Yield (%)
1	1.5	none (1.5)	1.5	0 °C ~ rt	28
2	1.5	$\text{AlCl}_3$ (1.5)	1.5	0 °C ~ rt	18
3	1.5	$\text{SnCl}_3$ (1.5)	1.5	0 °C ~ rt	0
4	1.5	$\text{BiCl}_3$ (1.5)	1.5	rt	0
5	1.5	$\text{InCl}_3$ (1.5)	1.5	0 °C ~ rt	34
6	2.0	$\text{InCl}_3$ (2.0)	1.5	rt	57
7 <sup>a</sup>	2.0	$\text{InCl}_3$ (2.0)	2.0	rt	70 <sup>c</sup>

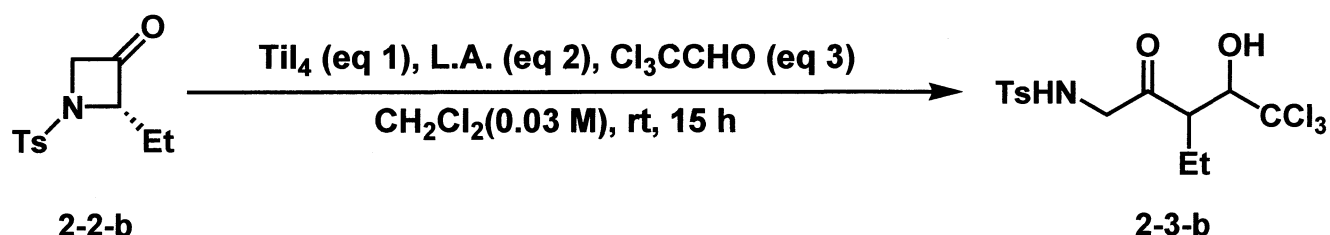
a. Concentration was 0.10 M.

b. *dr* = 68 : 32.

その結果、ルイス酸として  $\text{InCl}_3$  を用いた場合に収率の向上がみられ (Entry 5)、さらに温度を室温まで昇温させることで中程度の収率で 2-2-j が得られた (Entry 6)。また、基質の濃度を 0.10 M と濃くすることで収率の向上がみられた (Entry 7)。

次に、2 位にエチル基を有するアゼチジンを用いて、同様に還元的アルドール反応の検討を行った (Table 2-2-10)。

Table 2-3-2



Entry	eq 1	L.A. (eq 2)	eq 3	Yield (%)
1	3.0	none (1.5)	1.5	11
2	3.0	AlCl <sub>3</sub> (1.5)	1.5	14
3	3.0	FeCl <sub>3</sub> (1.5)	1.5	18
4	3.0	ZnCl <sub>2</sub> (1.5)	1.5	12
5	3.0	InCl <sub>3</sub> (1.5)	1.5	33
6	2.0	InCl <sub>3</sub> (2.0)	2.0	51
7 <sup>a</sup>	2.0	InCl <sub>3</sub> (2.0)	2.0	80 <sup>c</sup>

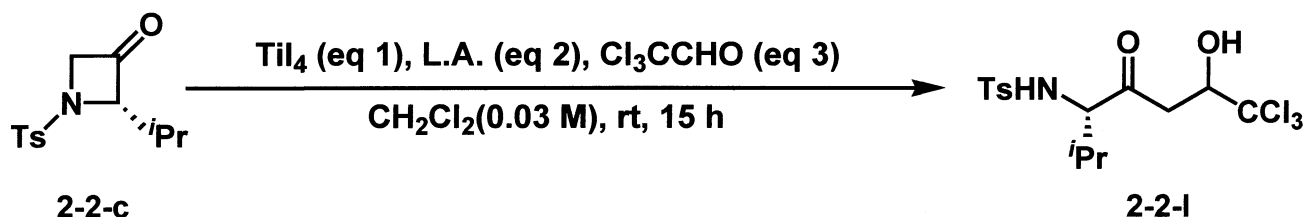
a. Concentration was 0.10 M.

b. *dr* = 80 : 20.

置換基がエチル基の場合もメチル基の場合と同様に、ルイス酸として InCl<sub>3</sub> を用いた場合に収率の向上がみられ (Entry 5)、同様に基質の濃度を濃くすることでさらなる収率の向上がみられた (Entry 7)。

次に、2位にイソプロピル基を有するアゼチジンを用いて、同様に還元的アルドール反応の検討を行った (Table 2-2-11)。

**Table 2-2-11** 2位にイソプロピル基を有するアゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応のルイス酸検討



Entry	eq 1	L.A. (eq 2)	eq 3	Yield (%)
1	3.0	none (1.5)	1.5	31
2	3.0	$\text{AlCl}_3$ (1.5)	1.5	0
3	3.0	$\text{InCl}_3$ (1.5)	1.5	10
4	3.0	$\text{SnCl}_2$ (2.0)	1.5	23
5 <sup>a</sup>	2.0	none (2.0)	2.0	43 <sup>b</sup>

a. Concentration was 0.10 M.

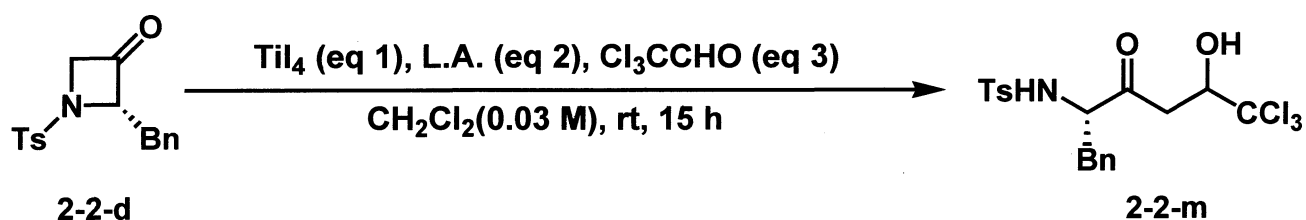
b.  $dr = 81 : 19$ .

置換基がイソプロピル基の場合、メチル基やエチル基の場合に収率の向上がみられたルイス酸である  $\text{InCl}_3$  を用いても収率の向上はみられなかった。しかしながら基質の濃度を濃くすることでは同様に収率の向上がみられ、2-2-l を中程度の収率で得ることができた。



次に、2 位にベンジル基を有するアゼチジンを用いて、同様に還元的アルドール反応の検討を行った (Table 2-2-12)。

**Table 2-2-12** 2位にベンジル基を有するアゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応のルイス酸検討



Entry	eq 1	L.A. (eq 2)	eq 3	Yield (%)
1	3.0	none (1.5)	1.5	23
2	3.0	$\text{AlCl}_3$ (1.5)	1.5	18
3	3.0	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.5)	1.5	5
4	3.0	$\text{InCl}_3$ (1.5)	1.5	0
5	3.0	$\text{TiCl}_4$ (1.5)	1.5	14
6	3.0	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})$ (1.5)	1.5	0
7 <sup>a</sup>	2.0	none (2.0)	2.0	41 <sup>c</sup>

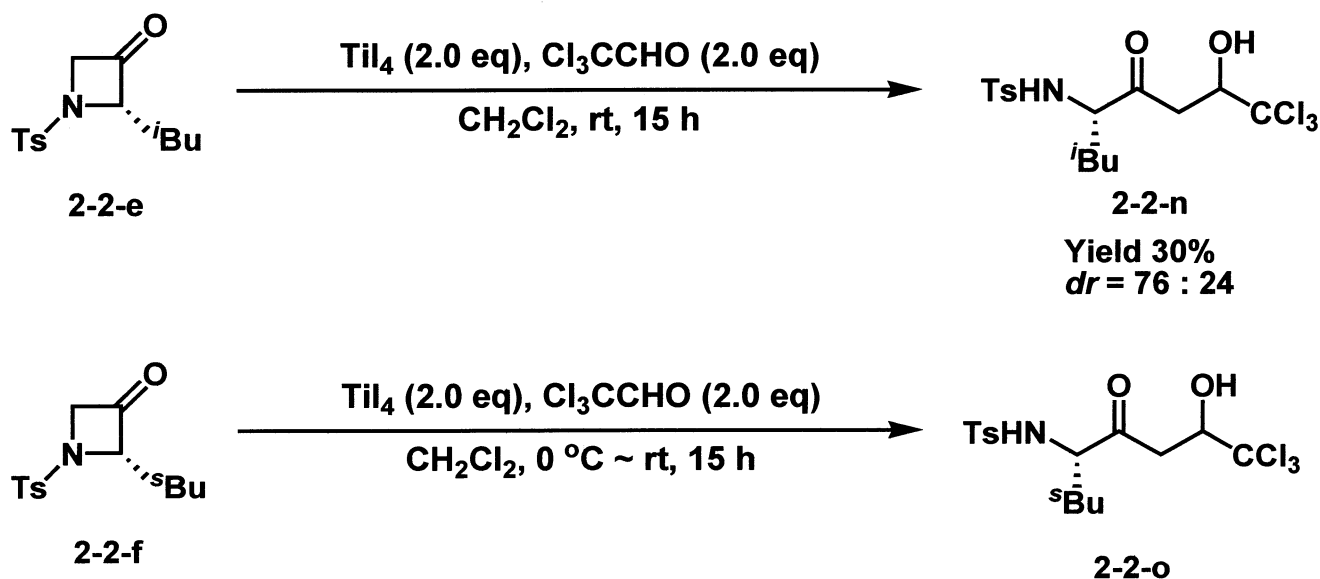
a. Concentration was 0.10 M.

b.  $dr = 63 : 37$ .

置換基がベンジル基の場合もルイス酸を加えても収率の向上はみられなかった。しかしながら、基質の濃度を濃くすることで収率は中程度まで向上した。

次に、2 位にイソブチル基、*sec*-ブチル基を有するアゼチジンを用いて、同様に還元的アルドール反応の検討を行った (Scheme 2-2-13)。

**Scheme 2-2-13** 2位にイソブチル,*sec*-ブチル基を有するアゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応



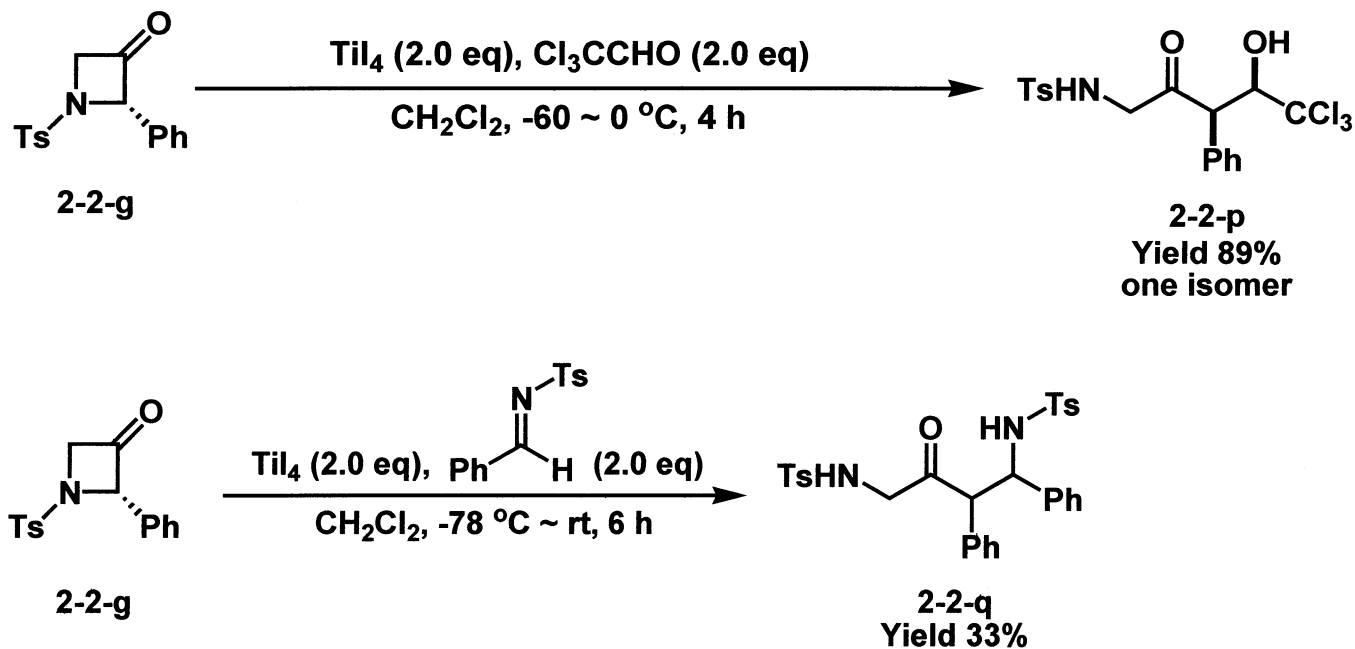
Entry	L.A.	Yield (%) <sup>a</sup>	dr
1	none	36 (26)	82 : 18
2	InCl <sub>3</sub>	18 (19)	85 : 15
3	ZnCl <sub>2</sub>	22 (39)	79 : 21
4	AlCl <sub>3</sub>	5 (22)	-
5	FeCl <sub>3</sub>	29 (43)	73 : 27
6	InI <sub>3</sub>	2 (22)	-

a. Yields of the reduction product in parentheses.

その結果、置換基が *sec*-ブチル基の場合もルイス酸を加えない条件で最も高い収率で 2-2-o が得られた。また、これらの置換基の場合は基質の濃度を濃くしても収率の向上はみられなかった。

次に、2 位にフェニル基を有するアゼチジンを用いて、同様に還元  
的アルドール及び Mannich 型反応の検討を行った (Scheme 2-2-14)。

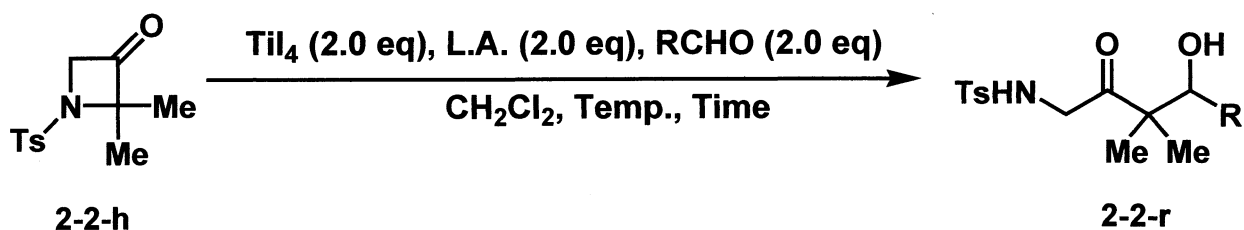
**Scheme 2-2-14** 2位にフェニル基を有するアゼチジン-3-オンの付加反応



置換基がフェニル基の場合もルイス酸を加えない時に最も良好な収率で 2-2-p が得られた。また、その他の置換基を有するアゼチジンに比べて低温・短時間で反応が進行した。さらに生成物は *syn* 体の単一異性体で得られており、立体化学は既に報告されている構造類似体とのカップリング定数の比較により決定した。<sup>32)</sup> また、求電子剤にイミンを用いた場合でも低収率ではあるが Mannich 型反応が進行することを見出した。

次に 2 位が二置換のアゼチジンを用いて同様に付加反応の検討を行った。まず 2 位にジメチル基を有するアゼチジンを用いて還元的アルドール反応の検討を行った (Table 2-2-15)。

**Table 2-2-15** 2,2-ジメチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応の検討



Entry	L.A.	RCHO	Temp.	Time	Yield (%) <sup>a</sup>
1	none	PhCHO	rt	15 h	- (57)
2	InCl <sub>3</sub>	PhCHO	rt	15 h	- (37)
3	none	PhCHO	0 °C	30 min	9 <sup>b</sup>
4 <sup>c</sup>	none	PhCHO	0 °C	15 h	- (63)
5	none	Cl <sub>3</sub> CCHO	rt	15 h	- (67)
6	InCl <sub>3</sub>	Cl <sub>3</sub> CCHO	rt	15 h	- (36)
7	none	MVK	rt	15 h	- (79)

a. Yields of the reduction product in parentheses.

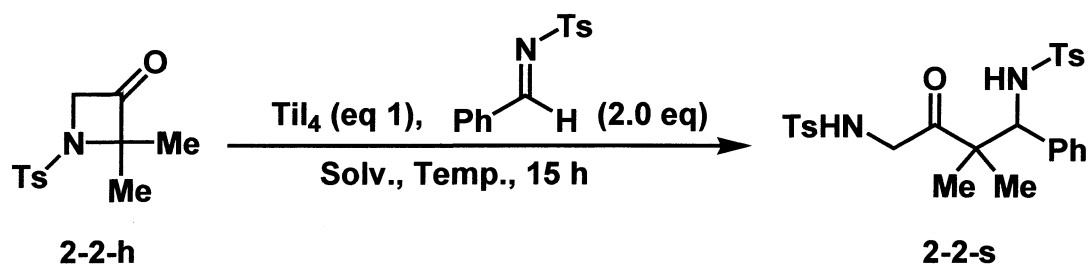
b. Not isolated and yield was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

c. TESI was added.

その結果、求電子剤としてアルデヒドを用いた場合レトロアルドール反応が進行してしまい、短時間で反応を終了させた場合を除き (Entry 3)、いずれのアルデヒドを用いても目的のアルドール付加体 2-2-r は得られずに還元体のみを得る結果となった。これらの結果をふまえると、逆反応を抑えることができれば、有用な炭素-炭素結合形成反応が良好に進行すると考えられる。よって、逆反応が進行しにくいイミンを求電子剤に用いることで反応が改善するのではないかと考え、

ベンズアルデヒド由来のトシルイミンへと求電子剤を変更し、還元的 Mannich 型反応の検討を行った (Table 2-2-16)。

**Table 2-2-16** 2,2-ジメチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オンの還元的Mannich型反応の検討

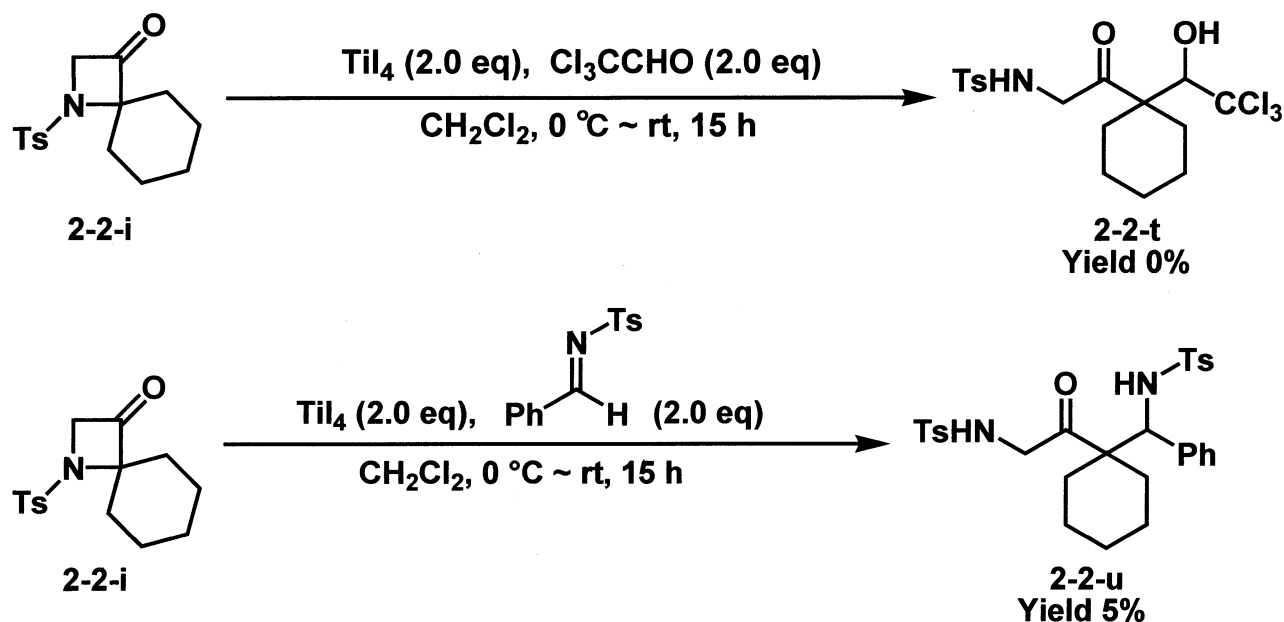


Entry	eq 1	Solv.	Temp.	Yield (%)
1	1.5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0 °C ~ rt	54
2	1.5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-78 °C ~ rt	48
3	1.5	Toluene	rt	16
4	3.0	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	rt	44
5	3.0	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0 °C ~ rt	43

その結果、求電子剤としてアルデヒドを用いた場合には困難であった炭素-炭素結合形成反応が進行し、レトロ反応が起こることなく目的の付加体 2-2-s を中程度の収率で得ることができた。

次に 2 位にスピロシクロヘキシル基を有するアゼチジンを用いて同様に付加反応の検討を行った (Scheme 2-2-17)。

**Scheme 2-2-17** 2位にスピロシクロヘキシル基を有するアゼチジン-3-オンの付加反応の検討

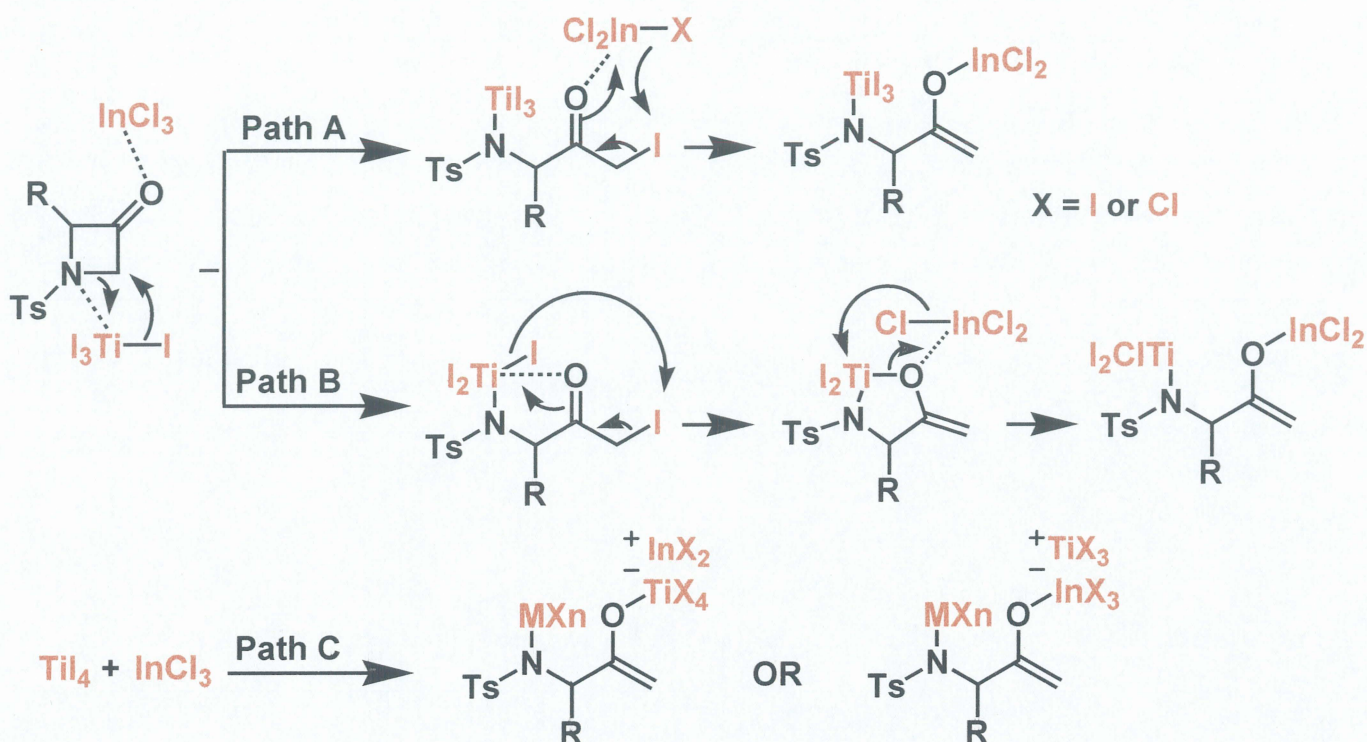


その結果、求電子剤にアルデヒドを用いた場合には 2-2-t は得ることはできず還元体が不純物とともに少量得られ、イミンを用いた場合でも 2-2-u は低収率でしか得られず、還元体が収率 62% で得られた。これは反応点が立体的に嵩高くなっているために付加が阻害されているためと考えられる。

2 位の置換基によってはルイス酸として InCl<sub>3</sub> が効果的に働いていることから、原料であるアゼチジンへの配位を介したインジウムエノラートの形成あるいは中間体のチタニウムエノラートに対し、金属交換を果たすことでチタンを介したキレートが解消され、エノラートの反応性が上がるという要素や、四ヨウ化チタンと InCl<sub>3</sub> がアート錯体を組むことで、O-Met (金属) 結合が弱まりエノラートの反応性が上が

るといったところにあるのではないかと考えられる (Scheme 2-2-18)。

Scheme 2-2-18  $\text{InCl}_3$ の働き



本節では四ヨウ化チタンの還元能力を利用し、2 位に置換基を有するアゼチジンの還元的開環及び付加反応について述べた。置換基がフェニル基と二置換のアゼチジンの場合を除き、開環の位置選択性は主に少置換側で進行したが、その位置選択性を自由に制御するには至らなかった。次節では種々のハロゲン化チタンを単一、もしくは混合で用いることで開環の位置選択性を自由に制御することに成功したのでその詳細について述べる。



## 第三節

---

ハロゲン化チタンにより促進される  
アゼチジン-3-オンの  
位置選択的開環及び還元的アルドール反応

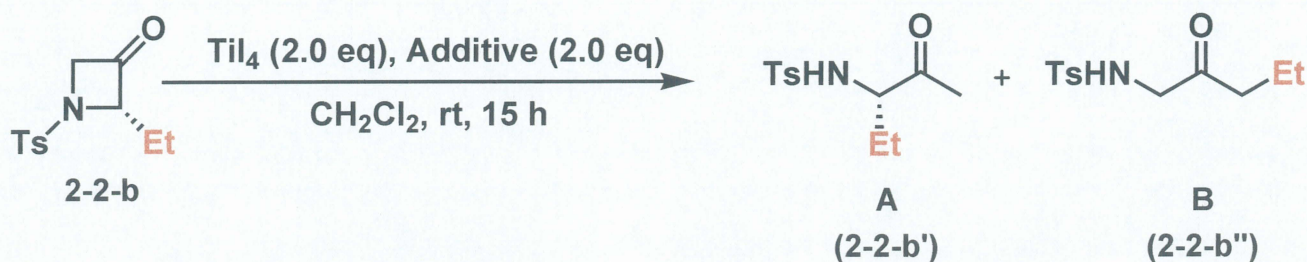
---

前節では四ヨウ化チタンにより促進される 2 位にアルキル基を有するアゼチジン-3-オンの還元的開環及び炭素-炭素結合形成反応について述べた。その選択性はフェニル基と二置換のアゼチジンを除いては少置換側でおよそ 70 : 30 から 90 : 10 であった。本節では同様のアゼチジン-3-オンの種々のチタン種を用いた少置換側・多置換側での選択的な開環反応及び還元的アルドール反応について検討を行った。

前節で反応機構の一つとしてラジカル機構を述べた。そこで、系内に四ヨウ化チタンを還元する還元剤を加えることで三価の三ヨウ化チタンが形成し、多置換側から一電子移動が進行することで、四ヨウ化チタンのみでは少置換側から開環が進行したアゼチジンが多置換側から開環が進行するのではないかと考え、添加剤の検討を行った (Table 2-3-1)。



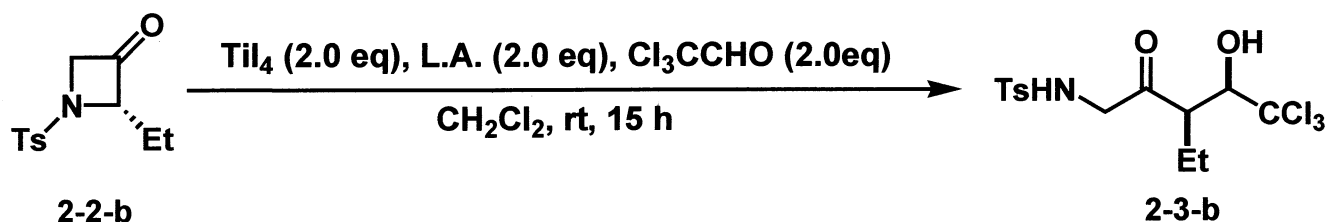
Table 2-3-1 四ヨウ化チタンの還元剤の検討



Entry	Additive	Yield (%)	A : B
1	Al powder	29	4 : 96
2	DIBAL	0	-
3	LAH	31	87 : 13
4	Zn / Cu	87	85 : 15
5	$\text{AlI}_3$	57	74 : 26
6	$\text{AlBr}_3$	60	5 : 95
7	$\text{AlCl}_3$	51	5 : 95
8	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	45	70 : 30
9	$\text{EtAlCl}_2$	76	14 : 86

その結果、添加剤としてアルミニウム粉末、臭化アルミニウム、塩化アルミニウム、二塩化エチルアルミニウム (Entry 1、Entry 6、Entry 7、Entry 9) を用いた場合に四ヨウ化チタンのみを用いた場合とは逆の位置選択性がみられた。そこでこれらの添加剤を用いた条件に求電子剤としてクロラルを用いて多置換側での開環に続く還元的アルドール反応の検討を行った (Table 2-3-2)。

**Table 2-3-2** 2位にエチル基を有するアゼチジン-3-オンの多置換側での還元的アルドール反応のルイス酸検討



Entry	L.A.	Yield (%)
1	AlBr <sub>3</sub>	0 (42) <sup>a</sup>
2	AlCl <sub>3</sub>	many spots
3	EtAlCl <sub>2</sub>	many spots

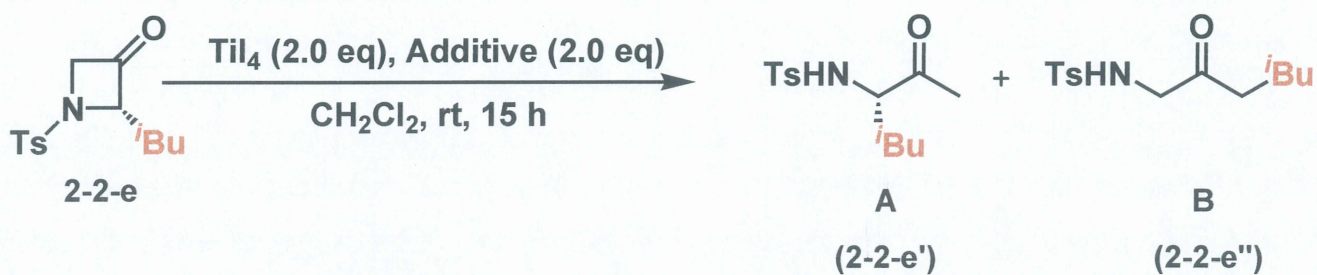
a. Yields of the reduction product in parentheses.

しかしながら、これらの添加剤を用いた場合では開環体を得られるのみか、系内が複雑になってしまい目的の付加体を得ることはできなかった。

そこで、四ヨウ化チタンのみを用いた場合にもっとも効率よく開環が進行した基質であるイソブチル基を有するアゼチジンを用いて、これらとは別の新たな添加剤の検討を行った (Table 2-3-3)。



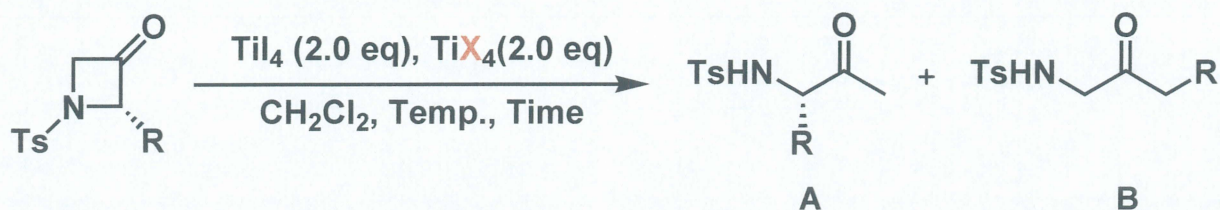
**Table 2-3-3** 2位にイソブチル基を有するアゼチジン-3-オンの多置換側での開環反応の添加剤検討



Entry	Additive	Temp.	Yield (%)	A : B
1	$i\text{Pr}_3\text{SiOTf}$	rt	49	17 : 83
2	$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$	rt	0	-
3	$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$	rt	43	11 : 89
4	$\text{TiBr}_4$	-20 ~ 10 °C	90	16 : 84
5	$\text{TiCl}_4$	-78 °C ~ rt	88	0 : 100

その結果、四臭化チタン・四塩化チタンを用いた場合に高収率、高位置選択的に多置換側での開環体が得られた。そこで、これらのハロゲン化チタンを用いてイソブチル基以外の置換基を有するアゼチジンを用いて開環反応の検討を行った (Table 2-3-4)。



**Table 2-3-4** 四臭化チタン、四塩化チタンを用いた多置換側での開環反応の検討

Entry	R	X	Temp.	Time (h)	Yield (%)	A : B
1	Me	Br	-78 °C ~ rt	17	26	25 : 75
2	Et	Br	-78 °C ~ rt	17	30	4 : 96
3	<i>i</i> Pr	Br	-78 °C ~ rt	17	56	0 : 100
4	<i>i</i> Bu	Br	-20 ~ 10 °C	15	90	16 : 84
5	Me	Cl	0 °C ~ rt	17	63	9 : 91
6	Et	Cl	0 °C ~ rt	17	78	4 : 96
7	<i>i</i> Pr	Cl	-78 °C ~ rt	21	84	0 : 100
8	<i>i</i> Bu	Cl	-78 °C ~ rt	15	88	0 : 100
9	<i>s</i> Bu	Cl	-78 °C ~ rt	15	87	0 : 100

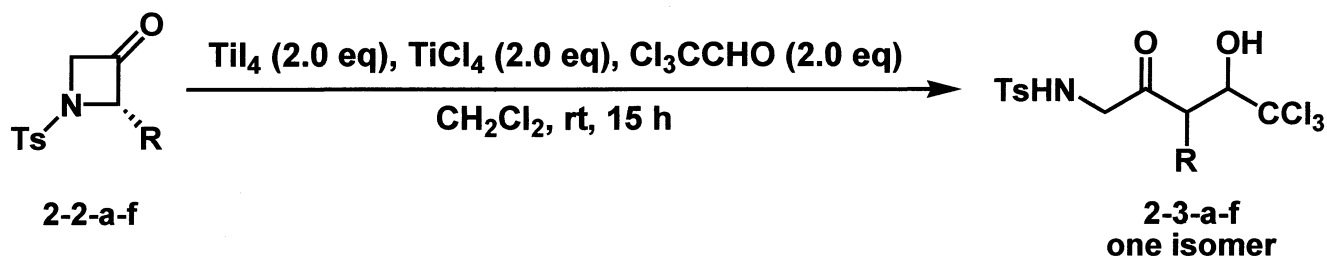
検討の結果、四塩化チタンを用いた場合では置換基に関わらず、高収率、高位置選択的に多置換側で開環が進行する結果となった。このように四ヨウ化チタンのみを用いた場合と位置選択性が逆転する要因としては、四塩化チタンを用いることで系内で四ヨウ化チタンと積極的に三価のハロゲン化チタンを形成し(Scheme 2-3-5)、前節の Scheme 2-2-8 で述べたラジカル機構で反応が進行するために多置換側で開環が進行したものと考えられる。

#### Scheme 2-3-5 三価のハロゲン化チタンの形成



次に、多置換側で開環が進行する条件で求電子剤としてクロラールを用いて還元的アルドール反応の検討を行った (Table 2-3-6)。

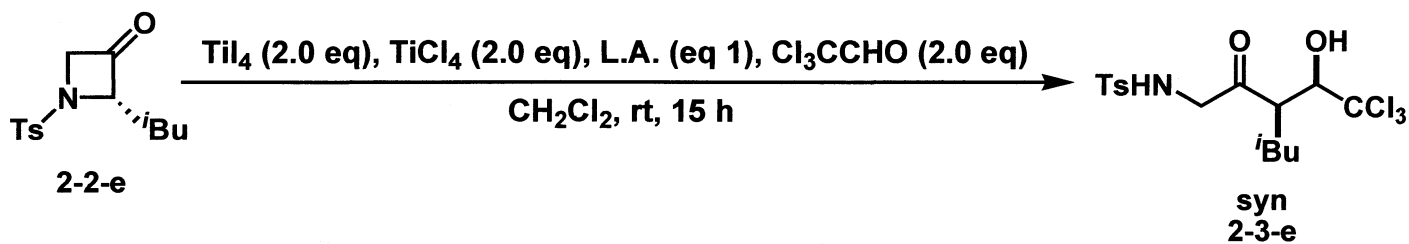
**Table 2-3-6** 2位にアルキル基を有するアゼチジン-3-オンの多置換側での還元的アルドール反応の検討



Entry	R	2-3	Yield (%)
1	Me	a	17
2	Et	b	18
3	<i>i</i> Pr	c	0
4	Bn	d	0
5	<i>i</i> Bu	e	20
6	<i>s</i> Bu	f	0

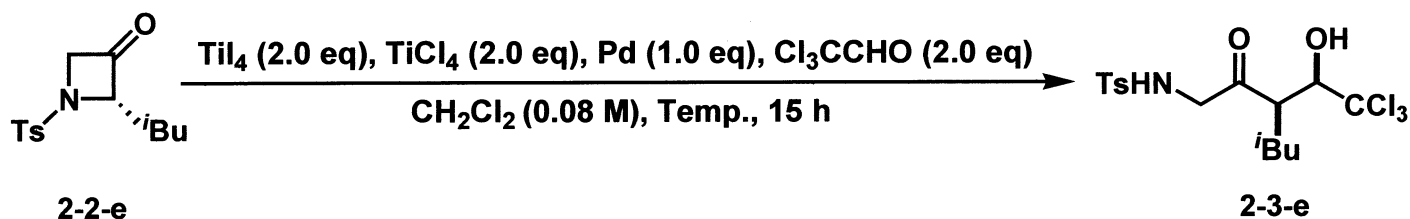
しかしながら、いずれの置換基を有する場合でも付加体は低収率でしか得られなかった。おそらく、反応点が立体的に嵩高くなってしまったため少置換側での反応に比べてエノラートの反応性が低下してしまったためと考えられる。そこで反応を促進させるためルイス酸の検討を行った (Table 2-3-7)。

**Table 2-3-7** 2位にイソブチル基を有するアゼチジン-3-オンの多置換側での還元的アルドール反応のルイス酸検討



Entry	L.A.	eq 1	Yield (%)
1	InCl <sub>3</sub>	2.0	11
2	ZnCl <sub>2</sub>	2.0	13
3	FeCl <sub>3</sub>	2.0	9
4	ZrCl <sub>4</sub>	2.0	13
5	Eu(fod) <sub>3</sub>	2.0	0
6	PdCl <sub>2</sub>	1.0	27

**Table 2-3-8** 2位にイソブチル基を有するアゼチジン-3-オンの多置換側での還元的アルドール反応の二価Pd検討



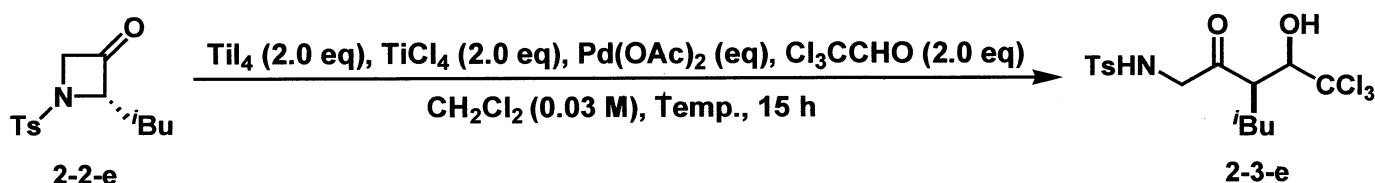
Entry	Pd	Temp.	Yield (%)
1	PdCl <sub>2</sub>	rt	27
2	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	rt	16
3	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	rt	27
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	rt	30
5	Pd(OAc) <sub>2</sub>	0 °C ~ rt	47 <sup>a</sup>

a. Concentration was 0.03 M.

その結果、酢酸パラジウムを用いた場合に最も高収率で 2-3-e が得られ (Entry 4)、さらに反応温度を下げ、濃度を薄くした場合に収率の向上がみられた (Entry 5)。

次に酢酸パラジウムの当量検討を行った (Table 2-3-9)。

**Table 2-3-9** 酢酸パラジウムの当量検討

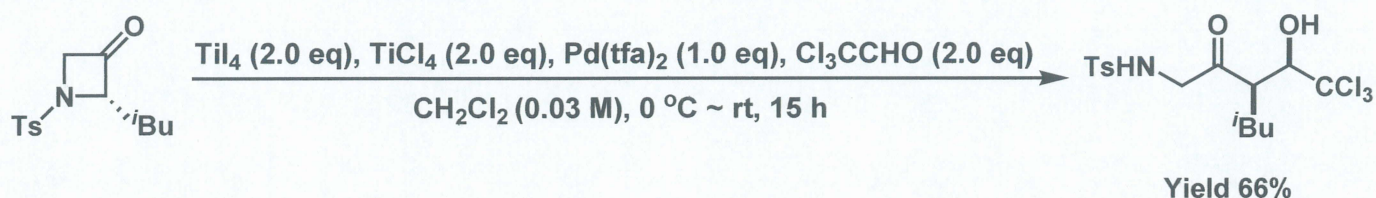


Entry	eq	Temp.	Yield (%)
1	none	0 °C ~ rt	26
2	0.20	0 °C ~ rt	37
3	0.50	0 °C ~ rt	44
4	1.0	0 °C ~ rt	47
5	1.0	-78 °C ~ rt	28



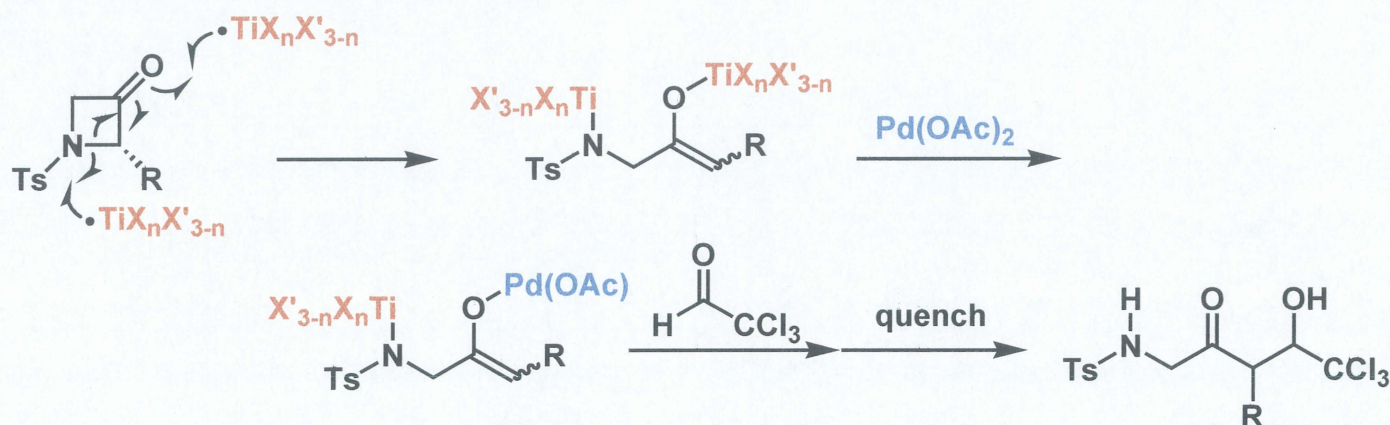
その結果、50mol%までは化学量論量用いた場合と同程度の収率で付加体を得ることができたが、それ以下の触媒量では収率は低下する結果となった。また、酢酸パラジウムをトリフルオロ酢酸パラジウムへと変更したところ、化学量論量必要ではありますが付加体を 66%の収率で得ることができました (Scheme 2-3-10)。

**Scheme 2-3-10** トリフルオロ酢酸パラジウムを用いた反応



この二価パラジウムの役割としては、クロラールに配位することで求電子性を高めているか、チタンエノラートとのトランスメタル化により系内でパラジウムエノラートが形成し、このパラジウムエノラートの反応性が収率を向上させているのではないかと考えられる (Scheme 2-3-11)。

**Scheme 2-3-11** 予想されるPdの働き

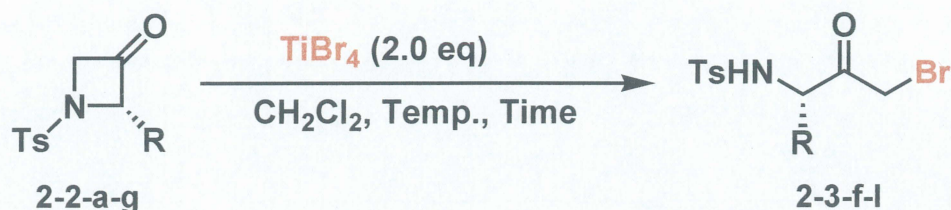


これまで四ヨウ化チタンを単独、もしくは四臭化チタン・四塩化チタンとの混合物を用いてアゼチジンの開環反応を行ってきたが、ヨウ素以外でのハロゲン化チタン単独での反応は行ってこなかった。そこ



で、四臭化チタンのみを用いてアゼチジンの開環反応の検討を行った (Table 2-3-12)。

**Table 2-3-12** 四臭化チタンを用いたアゼチジン-3-オンの開環反応の検討



Entry	R	2-2	Temp.	Time (h)	Yield (%)
1	Me	a	0 °C ~ rt	17	67
2	Et	b	0 °C ~ rt	17	72
3	<sup>i</sup> Pr	c	0 °C ~ rt	17	69
4	Bn	d	0 °C ~ rt	17	63
5	<sup>i</sup> Bu	e	0 °C ~ rt	17	89
6	<sup>s</sup> Bu	f	0 °C ~ rt	17	00
7	Ph	g	-78 ~ 0 °C	6	0

その結果、開環反応は全て少置換側から進行し、生成物として  $\alpha$ -臭素化体を得られた。少置換側での位置選択性の要因としては、四臭化チタンを用いた場合では、チタン-臭素結合がチタン-ヨウ素結合よりも強いために四ヨウ化チタンの場合で考えられたような三価のチタン種の形成が起こらず、そのため立体的要因のみの影響を受けたためと考えられる。また  $\alpha$ -臭素化体で得られてきた要因としては、四臭化チタンは四ヨウ化チタンに比べ還元能力が劣っており、炭素-ヨウ素結合よりも強い結合である炭素-臭素結合を還元できなかったためと考えられる。

この  $\alpha$ -臭素化体の有用性としては、還元剤を用いて  $\alpha$ -臭素化体を還元しエノラートを調製することでさらなる炭素-炭素結合が形成可

能であると考えられる。例えば、亜鉛試薬を用いることで **Reformatsky** 反応剤として用いることができると考えられる。

前節と本節では、アゼチジン-3-オンに対し種々のハロゲン化チタンを用いることで開環の位置選択性を制御することに成功したことを述べた。次節では反応剤による制御ではなく、基質であるアゼチジン-3-オンをアゼチジン-3-オンオキシム及び **O**-アルキルオキシムとすることで開環の位置選択性を制御する手法について述べる。



## 第四節

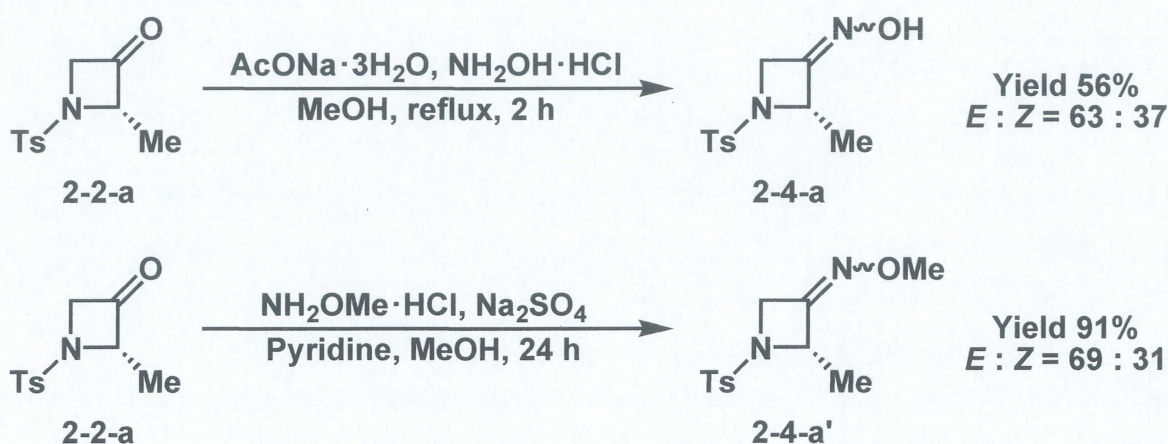
四ヨウ化チタンにより促進される  
アゼチジン-3-オンオキシム及び O-アルキルオキシムの  
位置選択的開環反応

前節ではハロゲン化チタンにより促進される二位にアルキル基を有するアゼチジン-3-オンの位置選択的な還元的開環及び炭素-炭素結合形成反応について述べた。本節ではアゼチジンの 3 位のカルボニル基をオキシム及びオキシムエーテル化したアゼチジン-3-オンオキシム及び O-アルキルオキシムを用いた位置選択的開環反応について述べる。

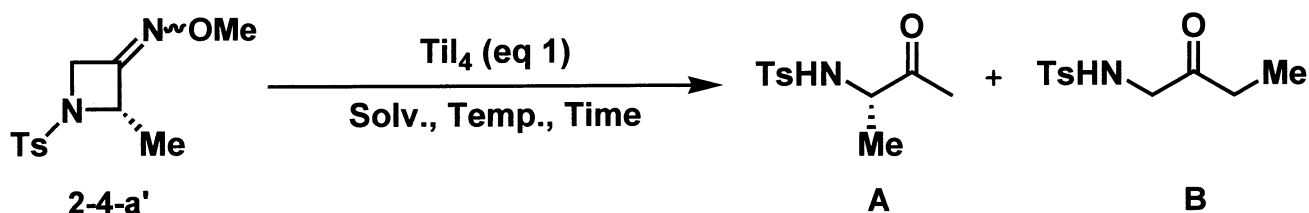
初めに文献の方法に従い前節までで用いたアゼチジン-3-オンのオキシム化体及びオキシムエーテル化体を調製した (Scheme 2-4-1)。

33-34)

**Scheme 2-4-1** 原料合成



そこで次に、調製した 2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム **2-4-a'**を用いて還元的開環反応の検討を行った (Table 2-4-2)。

**Table 2-4-2** 2位にメチル基を有するアゼチジン-3-オンO-メチルオキシムの還元的開環反応の検討

Entry	eq 1	Solv.	Temp.	Time (h)	Yield (%)	A : B
1	1.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	15	24	0 : 100
2	1.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	15	51	3 : 97
3	2.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	19	53	4 : 96
4	2.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	20	31	8 : 92
5	3.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	64	38	14 : 86
6	2.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C ~ rt	19	36	3 : 97
7	2.0	EtCN	rt	15	12	0 : 100
8	2.0	Toluene	rt	15	19	18 : 82
9	2.0	Et <sub>2</sub> O	rt	15	23	13 : 87

四ヨウ化チタンの当量、時間、温度の検討の結果、四ヨウ化チタンを 2 当量用いて室温で 19 時間反応させた場合中程度の収率で反応は進行した (Entry 3)。また、ジクロロメタン以外の溶媒を検討したが最適な結果は得られなかった (Entries 7-9)。興味深いことに、開環の位置選択性はオキシムエーテルとすることでアゼチジン-3-オンの場合とは逆転し、多置換側で優先的に開環が進行した。また、生成物はオキシムエーテルを用いた場合でもケトンの状態で得られてきた。この理由としては反応の後処理の段階で加水分解が進行したためと考えられる。

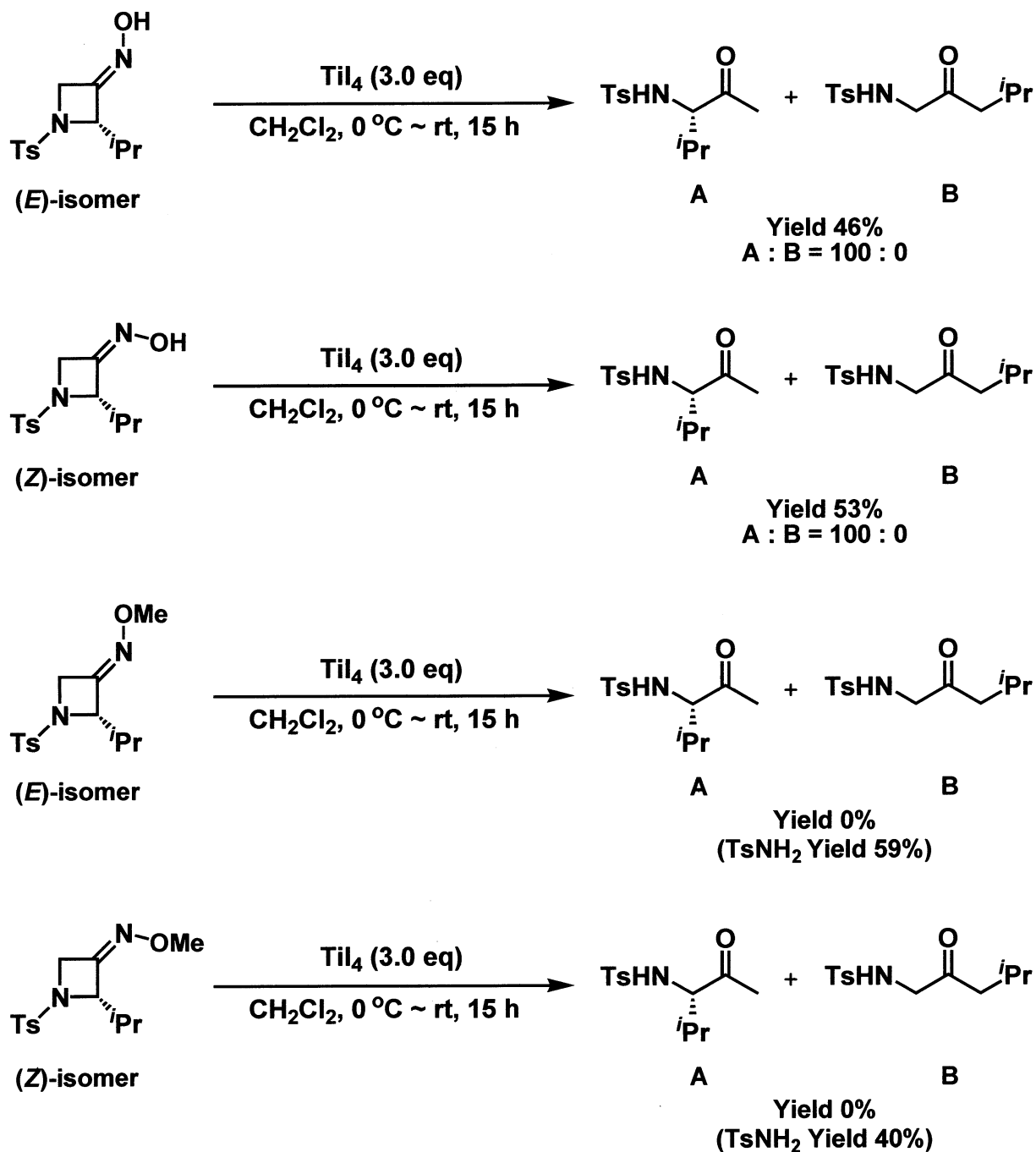
次にアゼチジン-3-オンオキシム 2-4-a を用いて同様に還元的開環反応の検討を行った (Scheme 2-4-3)。

**Scheme 2-4-3** 2位にメチル基を有するアゼチジン-3-オンオキシムを用いた還元的開環反応

その結果、良好な収率で反応は進行し、この場合も興味深いことにオキシムエーテルとは位置選択性が異なり、アゼチジン-3-オンと同様に少置換側で優先的に開環が進行した。また生成物はオキシムエーテル化体と同様に後処理の加水分解によりオキシムではなくケトンとして得られた。

次に、基質の立体化学の違いが反応に影響を及ぼしていないかを確認するために、2位にイソプロピル基を有するアゼチジン-3-オンから同様にオキシムとオキシムエーテルを調製し、薄層クロマトグラフィーにより *E* 体と *Z* 体を単離し、それらを用いて反応を行った (Scheme 2-4-4)。

Scheme 2-4-4 立体化学の違いによる反応性の検討



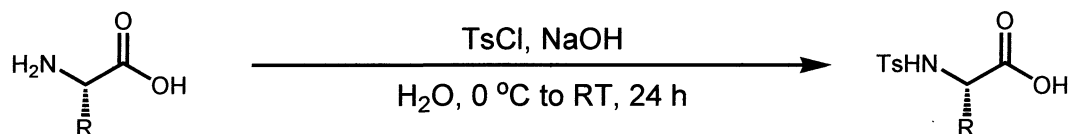
その結果、オキシムでは収率、位置選択性とも大きな差はみられなかった。オキシムエーテルではどちらの異性体を用いた場合でも目的の開環体は得られなかった。しかしながら副生成物が全て同じであったことから、オキシム及びオキシムエーテルのどちらも (E)、(Z)-立体異性体によって反応性に違いはないと考えられる。

## 実験の部

NMR スペクトルは日本電子製  $\alpha$ -500、ECX-400、EX-270 を使用し、内部基準にはテトラメチルシラン(TMS)を使用し測定した。赤外吸収スペクトルは、日本分光製 FT/IR-460Plus を使用した。マススペクトルは日本電子製 JMS-700 を使用した。原料は既に報告されている方法に従って調製した。<sup>1-5)</sup>テトラヒドロフラン(THF)はナトリウムベンゾフェノンケチルから使用の直前に蒸留したものを使用し、塩化メチレンは五酸化リンで前処理した後水素化カルシウム存在下で蒸留し、モレキュラーシーブス 4 Å を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。プロピオニトリルは五酸化リンから蒸留したものを水素化カルシウムからさらに蒸留したものを使用した。アセトニトリルは五酸化リンから蒸留したものを水素化カルシウムからさらに蒸留し、これを二度繰り返したものを使用した。原料であるアゼチジン-3-オンは報告されている方法に従って調製し、<sup>1-5)</sup>その他の試薬類は市販品を蒸留あるいは再結晶により精製したもの、もしくはそのまま使用した。カラムクロマトグラフィーを用いた精製には充填剤に関東化学 Silica Gel 60N を用い、薄層クロマトグラフィーを用いた精製では Merck Kiesel Gel PG254 を担持したものをを用いた。反応は特別の場合を除きすべてアルゴン雰囲気下で行い、反応容器はセプタムで栓をした。また、本実験で用いたガラス器具及びシリンジはすべて加熱乾燥後、真空ポンプで減圧乾燥したものを使用した。なお、各実験題目の後に実験番号を記述した。

## 原料合成 2-アルキル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン

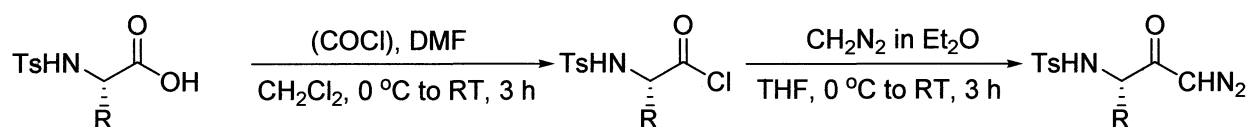
### 1. N 上をトシル保護した $\alpha$ -アミノ酸の調製



0℃に冷却した  $\alpha$ -アミノ酸 (112 mmol) の 2M の水酸化ナトリウム水溶液 (224 mmol) に対し TsCl (112 mmol) を加えた。30 分の攪拌後さらに 2M の水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL, 20 mmol) を加え、室温まで自然昇温させ 24 間攪拌した。

ジエチルエーテルで混合溶液を 2 度分液し、有機層を 2M の水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL, 20 mmol) で抽出した。水槽を -10℃に冷却し、12N の塩酸により pH1 まで酸性にした。沈殿物をろ過し、brine、H<sub>2</sub>O、EtOH で洗浄し、N 上をトシル保護した  $\alpha$ -アミノ酸を得た。

### 2. N 上をトシル保護した $\alpha$ -ジアゾカルボニル化合物の調製

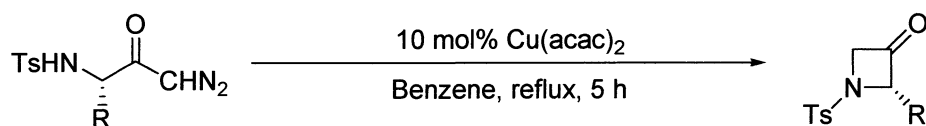


N 上をトシル化した  $\alpha$ -アミノ酸 (25 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶かした。溶液をアルゴン雰囲気下 0℃に冷却し、二塩化オキサリル (30 mmol) を加え、続いて DMF を 5 滴滴下した。溶液を自然昇温により室温まで昇温させ、3 時間攪拌した。ロータリーエバポレーターにより溶媒を除去することで酸クロライドの粗生成物を得、精製なしで次の反応に用いた。

酸クロライドを THF (20 mL) に溶かした。溶液を 0℃に冷却したジアゾメタンのジエチルエーテル溶液に滴下し、1 時間攪拌した後溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で生成することにより  $\alpha$ -ジアゾカルボニル化合物を得た。



### 3. N-トシル-2-アルキルアゼチジン-3-オンの調製



$\alpha$ -ジアゾカルボニル化合物 (13 mmol) を  $\text{Cu(acac)}_2$  (1.3 mmol) のベンゼン溶液 (100 mL) に滴下した。溶液をアルゴン雰囲気下 1 分加熱環流し、溶媒除去後、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) により生成することで N-トシル-2-アルキルアゼチジン-3-オンを得た。

## 第二章-第二節 実験項

## 四ヨウ化チタンにより促進される

## アゼチジン-3-オンの

## 還元的アルドール及び Mannich 型反応

Table 2-2-2

様々な 2-アルキル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オンの  
還元的開環反応の検討

Table 2-2-2 Entry 1 / (SH-363)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(2.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (*S*)-2-メチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(23.9 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して (*S*)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a' および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a'' を 95 : 5 の位置異性体混合物として収量 18.2 mg、収率 89% で得た。

Table 2-2-2 Entry 2 / (DF-9)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1

mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(2.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-エチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b'および 1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b''を 83 : 17 の位置異性体混合物として収量 19.4 mg、収率 76%で得た。

#### Table 2-2-2 Entry 3 / (EK-98)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(26.7 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(S)-4-メチル-3-(トシル

アミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-c'および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-c''を 77 : 23 の位置異性体混合物として収量 21.6 mg、収率 76%で得た。

#### Table 2-2-2 Entry 4 / (EK-69)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(2.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-ベンジル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(31.5 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(S)-4-フェニル-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-d'および 4-フェニル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-d''を 92 : 8 の位置異性体混合物として収量 26.2 mg、収率 82%で得た。

#### Table 2-2-2 Entry 5 / (DF-226)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(83.3 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(3.0 mL)を加えた後 0℃に冷却し、続けて(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶

液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(S)-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-e'および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-e''を 63 : 37 の位置異性体混合物として収量 27.6 mg、収率 97% で得た。

#### Table 2-2-2 Entry 6 / (CU-50)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0℃に冷却し、続けて 2-sec-ブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させて 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(5.0 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(5.0 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(5.0 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で単離精製して 4-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-f'および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-f''を 71 : 29 の位置異性体混合物として収量 25.9 mg、収率 91% で得た。

#### Scheme 2-2-3 2 位にフェニル基を有するアゼチジン-3-オンを用いた開環

### 反応(CU-103)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後-78℃に冷却し、続けて 2-フェニル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(2.0 mL)を 0.7 mL、0.7 mL、0.6 mL と 3 回に分けて滴下して、-20℃まで自然昇温させて 4 時間攪拌させたその後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(5.0 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(5.0 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(5.0 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-フェニル-3-(トシルアミノ)プロパン-2-オン / 2-2-g'' を収量 21.3 mg、収率 71% で得た。

### Scheme 2-2-3 2 位にジメチル基を有するアゼチジン-3-オンを用いた開環反応(DF-92)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(83.3 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(2.0 mL)を加えた後 0℃に冷却し、続けて 2,2-ジメチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮す

ることにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 1 : 1)で単離精製し、3-メチル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン/2-2-h''のみを収量 23.4 mg、収率 92% で得た。

**Scheme 2-2-3** 2位にスピロシクロヘキシル基を有するアゼチジン-3-オンを用いた開環反応(CU-101)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(83.3 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(2.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて 2-スピロシクロヘキシル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(29.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.40 mL、0.30 mL、0.30 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させて 15 時間撹拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(5.0 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(5.0 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(5.0 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で単離精製して 1-シクロヘキシル-2-(トシルアミノ)エタノン/2-2-l''を収量 17.8 mg、収率 60%で得た。

**Table 2-2-9**

2 位にメチル基を有するアゼチジン-3-オンの  
還元的アルドール反応のルイス酸検討

**Table 2-2-9 Entry 1 / (SH-361)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(83.3 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン (25.9 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製し、(S)-6,6,6-トリクロロ-5-ヒドロキシ-2-(トシルアミノ)ヘキサン-3-オン / 2-2-J をジアステレオマー混合物として収量 10.9 mg、収率 28%で得た。

**Table 2-2-9 Entry 2 / (SH-273)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(83.3 mg, 0.15 mmol)と塩化アルミニウム(20.0 mg, 0.15 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン (25.9 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライ



ろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、(S)-6,6,6-トリクロロ-5-ヒドロキシ-2-(トシルアミノ)ヘキサン-3-オン / 2-2-J をジアステレオマー混合物として収量 7.2 mg、収率 18% で得た。

#### Table 2-2-9 Entry 3 / (SH-207)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(83.3 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)と 1 M の四塩化スズのジクロロメタン溶液(0.15 mL, 0.15 mmol)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(25.9 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラル(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、スポットが多く存在するだけで(S)-6,6,6-トリクロロ-5-ヒドロキシ-2-(トシルアミノ)ヘキサン-3-オン / 2-2-J は得られなかった。

#### Table 2-2-9 Entry 4 / (SH-228)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(83.3

mg, 0.15 mmol)と三塩化ビスマス(47.3 mg, 0.15 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(25.9 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を0.4 mL、0.3 mL、0.3 mLと3回に分けて滴下後、クロラル(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を0.4 mL、0.3 mL、0.3 mLと3回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで15時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製を行ったが、(S)-6,6,6-トリクロロ-5-ヒドロキシ-2-(トシルアミノ)ヘキサン-3-オン / 2-3-J は得られなかった。

#### Table 2-2-9 Entry 5 / (SH-196)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(83.3 mg, 0.15 mmol)と三塩化インジウム(33.2 mg, 0.15 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン (25.9 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を0.4 mL、0.3 mL、0.3 mLと3回に分けて滴下後、クロラル(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を0.4 mL、0.3 mL、0.3 mLと3回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで15時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄

を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2)で単離精製し、(S)-6,6,6-トリクロロ-5-ヒドロキシ-2-(トシルアミノ)ヘキサン-3-オン / 2-2-J をジアステレオマー混合物として収量 13.1 mg、収率 34%で得た。

#### Table 2-2-9 Entry 6 / (SH-216)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と三塩化インジウム(44.2 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(25.9 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、(S)-6,6,6-トリクロロ-5-ヒドロキシ-2-(トシルアミノ)ヘキサン-3-オン / 2-2-J をジアステレオマー混合物として収量 22.1 mg、収率 57%で得た。

#### Table 2-2-9 Entry 7 / (DF-237)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)と三塩化インジウム(88.4 mg, 0.40 mmol)の混合物に対し、

(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(47.8 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(58.8 mg, 0.40 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、(S)-6,6,6-トリクロロ-5-ヒドロキシ-2-(トシルアミノ)ヘキサン-3-オン / 2-2-J をジアステレオマー比 68 : 32、収量 54.0 mg、収率 70%で得た。

**Table 2-2-10**

2 位にエチル基を有するアゼチジン-3-オンの  
還元的アルドール反応のルイス酸検討

**Table 2-2-10 Entry 1 / (DF-14)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗

浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2)で単離精製し、1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-5-(トシルアミノ)ヘプタン-4-オン / 2-2-k をジアステレオマー混合物として収量 4.5 mg、収率 11%で得た。

#### Table 2-2-10 Entry 2 / (DF-15)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)と三塩化アルミニウム(20.0 mg, 0.15 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2)で単離精製し、1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-5-(トシルアミノ)ヘプタン-4-オン / 2-2-k をジアステレオマー混合物として収量 5.8 mg、収率 14%で得た。

#### Table 2-2-10 Entry 3 / (DF-25)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)と三塩化鉄(24.3 mg, 0.15 mmol)の混合物に対し、ジクロロ

メタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2)で単離精製し、1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-5-(トシルアミノ)ヘプタン-4-オン / 2-2-k をジアステレオマー混合物として収量 7.6 mg、収率 18% で得た。

#### Table 2-2-10 Entry 4/ (DF-24)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)と二塩化亜鉛 (20.4 mg, 0.15 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層ク

ロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2)で単離精製し、1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-5-(トシルアミノ)ヘプタン-4-オン / 2-2-k をジアステレオマー混合物として収量 4.7 mg、収率 12%で得た。

#### Table 2-2-10 Entry 5 / (DF-20)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と三塩化インジウム(44.2 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラル(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2)で単離精製し、1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-5-(トシルアミノ)ヘプタン-4-オン / 2-2-k をジアステレオマー混合物として収量 13.1 mg、収率 33%で得た。

#### Table 2-2-10 Entry 6 / (DF-228)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と三塩化インジウム(22.1 mg, 0.10 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル

-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール (29.4 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間撹拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2)で単離精製し、1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-5-(トシルアミノ)ヘプタン-4-オン / 2-2-k をジアステレオマー混合物として収量 20.5 mg、収率 51%で得た。

**Table 2-2-10 Entry 7 / (DF-229)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)と三塩化インジウム(44.2 mg, 0.40 mmol)の混合物に対し、2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (50.6 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(58.8 mg, 0.40 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間撹拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2)で単離精製し、1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキ



シ-5-(トシルアミノ)ヘプタン-4-オン / 2-2-k をジアステレオマー比 80 : 20、収量 61.8 mg、収率 80% で得た。

**Table 2-2-11**

2 位にイソプロピル基を有するアゼチジン-3-オンの  
還元的アルドール反応のルイス酸検討

**Table 2-3-11 Entry 1 / (SH-257)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (1.0 mL) を加えた後室温で攪拌し、続けて (S)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン (26.7 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラル (22.1 mg, 0.15 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2 / 三重展開) で単離精製して (S)-1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-6-メチル-5-(トシルアミノ)ヘプタン-3-オン / 2-2-l をジアステレオマー混合物として収量 13.0 mg、収率 31% で得た。

**Table 2-2-11 Entry 2 / (EK-85)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) と塩化アルミニウム (20.0 mg, 0.15 mmol) の混合物に対し、

ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(26.7 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2 / 三重展開)で単離精製を行ったが、(S)-1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-6-メチル-5-(トシルアミノ)ヘプタン-3-オン / 2-2-I は得られなかった。

#### Table 2-2-11 Entry 3 / (EK-82)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)と三塩化インジウム(33.2 mg, 0.15 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(26.7 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。

より粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2 / 三重展開)で単離精製し、(S)-1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-6-メチル-5-(トシルアミノ)ヘプタン-3-オン / 2-2-I をジアステレオマー混合物として収量 4.3 mg、収率 10% で得た。

#### Table 2-2-11 Entry 4 / (EK-109)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)と二塩化スズ(28.4 mg, 0.15 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(26.7 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2 / 三重展開)で単離精製し、(S)-1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-6-メチル-5-(トシルアミノ)ヘプタン-3-オン / 2-2-I をジアステレオマー混合物として収量 9.7 mg、収率 23% で得た。

#### Table 2-2-11 Entry 5 / (SH-504)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2

mg, 0.40 mmol)に対し、(S)-2-イソプロピル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(53.5 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(59.0 mg, 0.40 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2 / 三重展開)で単離精製して(S)-1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-6-メチル-5-(トシルアミノ)ヘプタン-3-オン / 2-2-I をジアステレオマー比 81 : 19、収量 36.0 mg、収率 43%で得た。

**Table 2-2-12**

2 位にベンジル基を有するアゼチジン-3-オンの  
還元的アルドール反応のルイス酸検討

**Table 2-2-12 Entry 1 / (EK-74)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-ベンジル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(31.5 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨ

ウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(2S)-6,6,6-トリクロロ-5-ヒドロキシ-1-フェニル-2-(トシルアミノ)ヘキサン-3-オン / 2-2-m をジアステレオマー混合物として収量 10.5 mg、収率 23%で得た。

#### Table 2-2-12 Entry 2 / (EK-75)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)と塩化アルミニウム(20.0 mg, 0.15 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-ベンジル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(31.5 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラル(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(2S)-6,6,6-トリクロロ-5-ヒドロキシ-1-フェニル-2-(トシルアミノ)ヘキサン-3-オン / 2-2-m をジアステレオマー混合物として収量 8.5 mg、収率 18%で得た。

#### Table 2-2-12 Entry 3 / (EK-77)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)と  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.019 mL, 0.15 mmol)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-ベンジル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(31.5 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(2S)-6,6,6-トリクロロ-5-ヒドロキシ-1-フェニル-2-(トシルアミノ)ヘキサン-3-オン / 2-2-m をジアステレオマー混合物として収量 2.5 mg、収率 5%で得た。

**Table 2-2-12 Entry 4 / (EK-73)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)と三塩化インジウム(33.2 mg, 0.15 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-ベンジル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(31.5 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。

セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製を行ったが、(2S)-6,6,6-トリクロロ-5-ヒドロキシ-1-フェニル-2-(トシルアミノ)ヘキサン-3-オン / 2-2-m は得られなかった。

**Table 2-2-12 Entry 5 / (EK-78)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)と 0.9 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶液(0.16 mL, 0.15 mmol)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-ベンジル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(31.5 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラル(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(2S)-6,6,6-トリクロロ-5-ヒドロキシ-1-フェニル-2-(トシルアミノ)ヘキサン-3-オン / 2-2-m をジアステレオマー混合物として収量 6.5 mg、収率 14%で得た。

**Table 2-2-12 Entry 6 / (EK-81)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)と 1 M のチタニウムテトライソプロポキシドのジクロロメタン溶液(0.15 mL, 0.15 mmol)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-ベンジル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(31.5 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(22.1 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製を行ったが、(2S)-6,6,6-トリクロロ-5-ヒドロキシ-1-フェニル-2-(トシルアミノ)ヘキサン-3-オン / 2-2-m は得られなかった。

**Table 2-2-12 Entry 7 / (SH-503)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)に対し、(S)-2-ベンジル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(63.1 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(59.0 mg, 0.40 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナト



リウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(2S)-6,6,6-トリクロロ-5-ヒドロキシ-1-フェニル-2-(トシルアミノ)ヘキサン-3-オン / 2-2-mをジアステレオマー混合物として収量 34.4 mg、収率 41%で得た。

**Scheme 2-2-13**    2位にイソブチル基を有するアゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応(DF-370)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(31.5 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラル(29.4 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(5S)-1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-7-メチル-5-(トシルアミノ)オクタン-4-オン / 2-2-nをジアステレオマー比 76 : 34、収量 26.1 mg、収率 30%で得た。

**Scheme 2-2-13 Entry 1**    2位に sec-ブチル基を有するアゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応(CU-95)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111 mg, 0.20 mmol)に対し、2-*sec*-ブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(29.4 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C に冷却し室温まで自然昇温させて 15 時間撹拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(5.0 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(5.0 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(5.0 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製し、1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-6-メチル 5-(トシルアミノ)オクタン-4-オン / 2-2-*o* をジアステレオマー比 82 : 18、収量 15.4 mg、収率 36%で得た。

**Scheme 2-2-13 Entry 2** 2 位に *sec*-ブチル基を有するアゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応(CU-95)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111 mg, 0.20 mmol) と三塩化インジウム(33.2 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、2-*sec*-ブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(29.4 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C に冷却し室温まで自然昇温させて 15 時間撹拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(5.0 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(5.0 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水

素ナトリウム水溶液(5.0 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製し、1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-6-メチル 5-(トシルアミノ)オクタン-4-オン / 2-2-o をジアステレオマー比 85 : 15、収量 8.6 mg、収率 18% で得た。

**Scheme 2-2-13 Entry 3** 2位に *sec*-ブチル基を有するアゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応(CU-56)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111 mg, 0.20 mmol) と二塩化亜鉛(29.4 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、2-*sec*-ブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラル(29.4 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C に冷却し室温まで自然昇温させて 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(5.0 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(5.0 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(5.0 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製し、1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-6-メチル 5-(トシルアミノ)オクタン-4-オン / 2-2-o をジアステレオマー比 79 : 21、収量 9.5 mg、収率 22 % で得た。

**Scheme 2-2-13 Entry 4** 2位に *sec*-ブチル基を有するアゼチジン-3-オンの  
還元的アルドール反応 (CU-77)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン (111 mg, 0.20 mmol) と三塩化アルミニウム (26.7 mg, 0.20 mmol) の混合物に対し、2-*sec*-ブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (28.1 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラル (29.4 mg, 0.20 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C に冷却し室温まで自然昇温させて 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5.0 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (5.0 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (5.0 mL) を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 3 : 3 : 2) で単離精製し、1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-6-メチル 5-(トシルアミノ) オクタン-4-オン / 2-2-*o* をジアステレオマー混合物として収量 2.0 mg、収率 5% で得た。

**Scheme 2-2-13 Entry 5** 2位に *sec*-ブチル基を有するアゼチジン-3-オンの  
還元的アルドール反応 (CU-59)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン (111 mg, 0.20 mmol) と三塩化鉄 (33.0 mg, 0.20 mmol) の混合物に対し、2-*sec*-ブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (28.1 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラ

ール (29.4 mg, 0.20 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C に冷却し室温まで自然昇温させて 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5.0 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (5.0 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (5.0 mL) を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2) で単離精製し、1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-6-メチル 5-(トシルアミノ)オクタン-4-オン / 2-2-o をジアステレオマー比 73 : 27、収量 12.6 mg、収率 29 % で得た。

**Scheme 2-2-13 Entry 6**    2 位に sec-ブチル基を有するアゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応 (CU-80)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン (111 mg, 0.20 mmol) と三ヨウ化インジウム (33.2 mg, 0.20 mmol) の混合物に対し、2-sec-ブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン (28.1 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラル (29.4 mg, 0.20 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C に冷却し室温まで自然昇温させて 15 時間攪拌させたその後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5.0 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (5.0 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (5.0 mL) を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフ

ィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製し、1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-6-メチル 5-(トシルアミノ)オクタン-4-オン/2-2-oをジアステレオマー混合物として収量 0.9 mg、収率 2%で得た。

**Scheme 2-2-14** 2 位にフェニル基を有するアゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応(DF-428)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111 mg, 0.20 mmol)に対し、2-フェニル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(30.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(29.4 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、-60 °C に冷却し 0 °C まで自然昇温させて 4 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(5.0 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(5.0 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(5.0 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製し、(3*R*,4*R*)-5,5,5-トリクロロ-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン/2-2-p をシン体の単一異性体として収量 40.1 mg、収率 89%で得た。

**Scheme 2-2-14** 2 位にフェニル基を有するアゼチジン-3-オンの還元的 Mannich 型反応(DF-317)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111

mg, 0.20 mmol)に対し、2-フェニル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (30.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液 (1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、ベンズアルデヒド由来のトシルイミン (51.8 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液 (1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、-60 °C に冷却し 0 °C まで自然昇温させて 4 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5.0 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル (5.0 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (5.0 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル (10 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL)で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製し、(3*R*,4*R*)-3,4-ジフェニル-1,4-ビス(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-q を単一異性体として収量 18.7 mg、収率 33%で得た。

**Table 2-2-15**

2,2-ジメチル-*N-p*-トシル

アゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応の検討

**Table 2-2-15 Entry 1 / (DF-94)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン (111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒 (1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2,2-ジメチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液 (1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、ベンズアルデヒド (21.2 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液 (1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止さ

せ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、4-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-4-フェニル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン/2-2-rを得ることはできず、副生成物として3-メチル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン/2-2-h''を収量 14.4 mg、収率 57%で得た。

**Table 2-2-15 Entry 2 / (DF-95)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と三塩化インジウム(44.2 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて2,2-ジメチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を0.4 mL、0.3 mL、0.3 mLと3回に分けて滴下後、ベンズアルデヒド(21.2 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を0.4 mL、0.3 mL、0.3 mLと3回に分けて滴下して、室温で15時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、4-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-4-フェニル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン/2-2-rを得ることはできず、副生成物として3-メチル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン/2-2-h''を収量 9.4 mg、収率 37%で得た。

**Table 2-2-15 Entry 3 / (DF-96)**



アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて 2,2-ジメチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、ベンズアルデヒド(21.2 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、0 °C で 30 分撹拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2)で単離精製し、4-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-4-フェニル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-r を収量 3.1 mg、NMR 収率 9%で得た。

**Table 2-2-15 Entry 4 / (DF-95)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて 2,2-ジメチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、ベンズアルデヒド(21.2 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、さらに TESCI(22.6 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して 15 時間撹拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸

ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、4-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-4-フェニル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン/2-2-rを得ることはできず、副生成物として3-メチル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン/2-2-h''を収量 16 mg、収率 63%で得た。

**Table 2-2-15 Entry 5 / (DF-98)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて2,2-ジメチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を0.4 mL、0.3 mL、0.3 mLと3回に分けて滴下後、クロラール (22.1 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を0.4 mL、0.3 mL、0.3 mLと3回に分けて滴下して、室温で15時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、5,5,5-トリクロロ 4-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン/2-2-rを得ることはできず、副生成物として3-メチル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン/2-2-h''を収量 17.0 mg、収率 67%で得た。

**Table 2-2-15 Entry 6 / (DF-99)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と三塩化インジウム(44.2 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて2,2-ジメチ

ル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール (22.1 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、4-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-4-フェニル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン/2-2-rを得ることはできず、副生成物として 3-メチル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン/2-2-h''を収量 9.1 mg、収率 36%で得た。

**Table 2-2-15 Entry 7 / (DF-100)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2,2-ジメチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、MVK (14.0 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、3,3-ジメ

チル-1-(トシルアミノ)ヘプタン-2,6-ジオン/2-2-rを得ることはできず、副生成物として3-メチル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン/2-2-h''を収量 20.4 mg、収率 79%で得た。

**Table 2-2-16**

2,2-ジメチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オンの  
還元的 Mannich 型反応の検討

**Table 2-2-16 Entry 1 / (DF-233)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて 2,2-ジメチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(50.6 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、ベンズアルデヒド由来のトシルイミン (103.6 mg, 0.40 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)で単離精製して、3,3-ジメチル-4-フェニル-ビス(トシルアミノ)ブタン-2-オン/2-2-s を収量 56.0 mg、収率 54%で得られた。

**Table 2-2-16 Entry 2 / (DF-111)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(83.3 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 -78 °C に冷却し、続けて 2,2-ジメチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(25.3 mg, 0.10

mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、ベンズアルデヒド由来のトシルイミン(51.8 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)で単離精製して、3,3-ジメチル-4-フェニル-ビス(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-s および *p*-トルエンスルホンアミドの混合物として収量 53.4 mg で得た。NMR から判断すると 3,3-ジメチル-4-フェニル-ビス(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-s は 48% で得られた。

**Table 2-2-16 Entry 3 / (DF-107)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(83.3 mg, 0.15 mmol)に対し、トルエン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2,2-ジメチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(25.3 mg, 0.10 mmol)のトルエン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、ベンズアルデヒド由来のトシルイミン(51.8 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)で単離精製し

て、3,3-ジメチル-4-フェニル-ビス(トシルアミノ)ブタン-2-オン/ 2-2-s および *p*-トルエンスルホンアミドの混合物として収量 50.9 mg で得た。NMR から判断すると 3,3-ジメチル-4-フェニル-ビス(トシルアミノ)ブタン-2-オン/ 2-2-s を 16% で得られた。

**Table 2-2-16 Entry 4 / (DF-108)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2,2-ジメチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、ベンズアルデヒド由来のトシルイミン (51.8 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)で単離精製して、3,3-ジメチル-4-フェニル-ビス(トシルアミノ)ブタン-2-オン/ 2-2-s および *p*-トルエンスルホンアミドの混合物として収量 41.3 mg で得た。NMR から判断すると 3,3-ジメチル-4-フェニル-ビス(トシルアミノ)ブタン-2-オン/ 2-2-s は 44% で得られた。

**Table 2-2-16 Entry 5 / (DF-110)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて 2,2-ジメチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に

分けて滴下後、ベンズアルデヒド由来のトシルイミン (51.8 mg, 0.20 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間撹拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で単離精製して、3,3-ジメチル-4-フェニル-ビス(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-s および *p*-トルエンスルホンアミドの混合物として収量 46.4 mg で得た。NMR から判断すると 3,3-ジメチル-4-フェニル-ビス(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-s は 43% で得られた。

**Scheme 2-2-17** 2 位にスピロシクロヘキシル基を有するアゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応 (CU-21)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン 111 mg, 0.20 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (2.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて 2-スピロシクロヘキシル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (29.3 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.40 mL、0.30 mL、0.30 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラル (29.4 mg, 0.40 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.40 mL、0.30 mL、0.30 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させて 15 時間撹拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5.0 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (5.0 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (5.0 mL) を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウム

により乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製し、2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチルシクロヘキシル-2-(トシルアミド)エタノール / 2-2-t は得られなかった。

**Scheme 2-2-17** 2 位にスピロシクロヘキシル基を有するアゼチジン-3-オンの還元的 Mannich 型反応(CU-112)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(83.3 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて 2-スピロシクロヘキシル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(29.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.40 mL、0.30 mL、0.30 mL と 3 回に分けて滴下後、ベンズアルデヒド由来のトシルイミン(51.8 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.40 mL、0.30 mL、0.30 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させて 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(5.0 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(5.0 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(5.0 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製し、1-(1-(フェニル(トシルアミノ)メチル)シクロヘキシル)-2-(トシルアミノ)エタノン / 2-2-u を収量 3.0 mg、収率 5%で得た。





## 第二章-第三節 実験項

ハロゲン化チタンにより促進される  
アゼチジン-3-オンの  
位置選択的開環及び還元的アルドール反応

Table 2-3-1

四ヨウ化チタンの還元剤の検討

Table 2-3-1 Entry 1 / (DF-288)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)とアルミニウム粉末(5.4 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b'および1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b''を 4 : 96 の位置異性体混合物として収量 7.3 mg、収率 29%で得た。

Table 2-3-1 Entry 2 / (DF-290)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と 1 M の DIBAL の THF 溶液(0.20 mL, 0.20 mmol)の混合物

に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、(S)-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b'および 1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b''は得られなかった。

**Table 2-3-1 Entry 3 / (DF-291)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と LiAlH<sub>4</sub>(7.6 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b'および 1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b''を 87 : 13 の位置異性体混合物として収量 7.8 mg、

収率 31%で得た。

**Table 2-3-1 Entry 4 / (DF-292)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と亜鉛-銅粉末(12.8 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(*S*)-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-*b'*および 1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-*b''*を 85 : 15 の位置異性体混合物として収量 22.3 mg、収率 87%で得た。

**Table 2-3-1 Entry 5 / (DF-314)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と三ヨウ化アルミニウム(81.5 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加える

ことでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b'および1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b''を 74 : 26 の位置異性体混合物として収量 14.6 mg、収率 57%で得た。

#### Table 2-3-1 Entry 6 / (DF-313)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と三臭化アルミニウム(53.3 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b'および1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b''を 5 : 95 の位置異性体混合物として収量 15.2 mg、収率 60%で得た。

#### Table 2-3-1 Entry 7 / (DF-283)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1

mg, 0.20 mmol)と三塩化アルミニウム(26.6 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(*S*)-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b'および 1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b''を 5 : 95 の位置異性体混合物として収量 13.1 mg、収率 51%で得た。

#### Table 2-3-1 Entry 8 / (DF-324)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と 1 M の二塩化エチルアルミニウムのヘキサン溶液(0.20 mL, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン :

ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b'および 1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b''を 70 : 30 の位置異性体混合物として収量 11.4 mg、収率 45%で得た。

#### Table 2-3-1 Entry 9 / (DF-325)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と 1 M の二塩化エチルアルミニウムのヘキサン溶液(0.20 mL, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b'および 1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b''を 14 : 86 の位置異性体混合物として収量 19.4 mg、収率 76%で得た。

#### Table 2-3-2

2 位にエチル基を有するアゼチジン-3-オンの  
多置換側での還元的アルドール反応のルイス酸検討

#### Table 2-3-2 Entry 1 / (DF-323)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と三臭化アルミニウム(53.4 mg, 0.20 mmol)の混合物に対

し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(29.4 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、5,5,5-トリクロロ-3-エチル-4-ヒドロキシ-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-3-b は得られなかった。

**Table 2-3-2 Entry 2 / (DF-286)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と三塩化アルミニウム(26.6 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(29.4 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチル



エーテル = 2 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、5,5,5-トリクロロ-3-エチル-4-ヒドロキシ-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-3-b は得られなかった。

#### Table 2-3-2 Entry 3 / (DF-328)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と 1 M の二塩化エチルアルミニウムのヘキサン溶液(0.20 mL, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン (25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラル(29.4 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、5,5,5-トリクロロ-3-エチル-4-ヒドロキシ-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-3-b は得られなかった。

#### Table 2-3-3

2 位にイソブチル基を有するアゼチジン-3-オンの  
多置換側での開環反応の添加剤検討

#### Table 2-3-3 Entry 1 / (DF-275)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)とトリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピルシリル

(61.2 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(3.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(*S*)-2-イソブチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(*S*)-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-*e'*および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-*e''*を 17 : 83 の位置異性体混合物として収量 13.8 mg、収率 49%で得た。

#### Table 2-3-3 Entry 2 / (DF-276)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)とチタニウムテトライソプロポキシド(0.06 mL, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(3.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(*S*)-2-イソブチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン :

ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、(S)-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-e'および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-e''は得られなかった。

#### Table 2-3-3 Entry 3 / (DF-277)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)とビスシクロペンタジエニルチタニウムジクロリド(49.8 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(3.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(S)-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-e'および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-e''を 11 : 89 の位置異性体混合物として収量 12.1 mg、収率 43%で得た。

#### Table 2-3-3 Entry 4 / (DF-414)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と四臭化チタン (110.1 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(3.0 mL)を加えた後-20 °C に冷却し、続けて(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン

溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、10 °C まで自然昇温させ 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(S)-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-e'および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-e''を 16 : 84 の位置異性体混合物として収量 25.3 mg、収率 90% で得た。

**Table 2-3-3 Entry 5 / (DF-436)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)と四塩化チタン (0.04 mL, 0.40 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(3.0 mL)を加えた後-78 °C に冷却し、続けて(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(56.2 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(S)-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-e'および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン /

2-2-e''を 0 : 100 の位置異性体混合物として収量 24.9 mg、収率 88%で得た。

#### Table 2-3-4

四臭化チタン、四塩化チタンを用いた多置換側での開環反応の検討

#### Table 2-3-4 Entry 1 / (DF-410)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)と四臭化チタン (146.8 mg, 0.40 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後-78 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(47.8 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 17 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a'および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a''を 25 : 75 の位置異性体混合物として収量 12.3 mg、収率 26%で得た。

#### Table 2-3-4 Entry 2 / (DF-411)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)と四臭化チタン (146.8 mg, 0.40 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後-78 °C に冷却し、続けて(S)-2-エチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(50.6 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自

然昇温させ 17 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b'および 1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b''を 4 : 96 の位置異性体混合物として収量 15.3 mg、収率 30%で得た。

#### Table 2-3-4 Entry 3 / (DF-412)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)と四臭化チタン (146.8 mg, 0.40 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後-78 °C に冷却し、続けて(S)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(53.4 mg, 0.40 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 17 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(S)-4-メチル-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-c'および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-c''を 0 : 100 の位置異性体混合物として収量 30.0 mg、収率 56%で得た。

**Table 2-3-4 Entry 4 / (DF-414)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と四臭化チタン (110.1 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(3.0 mL)を加えた後 -20 °C に冷却し、続けて(S)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、10 °C まで自然昇温させ 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(S)-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-*e'*および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-*e''*を 16 : 84 の位置異性体混合物として収量 25.3 mg、収率 90% で得た。

**Table 2-3-4 Entry 5 / (DF-359)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)と四塩化チタン (0.04 mL, 0.40 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(3.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(47.8 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 17 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム

水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a'および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a''を 9 : 91 の位置異性体混合物として収量 30.4 mg、収率 63%で得た。

#### Table 2-3-4 Entry 6 / (DF-360)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)と四塩化チタン (0.04 mL, 0.40 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(3.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-エチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(50.6 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 17 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b'および 1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-b''を 4 : 96 の位置異性体混合物として収量 39.8 mg、収率 78%で得た。

#### Table 2-3-4 Entry 7 / (DF-355)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2



mg, 0.40 mmol)と四塩化チタン (0.04 mL, 0.40 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(3.0 mL)を加えた後-78 °Cに冷却し、続けて(S)-2-イソブロピル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(53.4 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 21 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(S)-4-メチル-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-*c'*および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-*c''*を 0 : 100 の位置異性体混合物として収量 40.0 mg、収率 84% で得た。

#### Table 2-3-4 Entry 8 / (DF-436)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)と四塩化チタン (0.04 mL, 0.40 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(3.0 mL)を加えた後-78 °Cに冷却し、続けて(S)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(56.2 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。

シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(S)-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-e'および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-e''を 0 : 100 の位置異性体混合物として収量 24.9 mg、収率 88%で得た。

#### Table 2-3-4 Entry 9 / (DF-429)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)と四塩化チタン (0.04 mL, 0.40 mmol)の混合物に対し、ジクロロメタン溶媒(3.0 mL)を加えた後-78 °C に冷却し、続けて(S)-2-sec-ブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(56.2 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して 4-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-f'および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-2-f''を 0 : 100 の位置異性体混合物として収量 24.5 mg、収率 87%で得た。

#### Table 2-3-6

2 位にアルキル基を有するアゼチジン-3-オンの  
多置換側での還元的アルドール反応の検討

**Table 2-3-6 Entry 1 / (DF-340)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)と四塩化チタン(0.04 mL, 0.40 mmol)の混合物に対し、(S)-2-メチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(47.8 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(58.8 mg, 0.40 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、5,5,5-トリクロロ-4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-3-a を収量 12.9 mg、収率 17%で得た。

**Table 2-3-6 Entry 2 / (DF-331)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)と四塩化チタン(0.04 mL, 0.40 mmol)の混合物に対し、(S)-2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(50.6 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(58.8 mg, 0.40 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った

後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、5,5,5-トリクロロ-3-エチル-4-ヒドロキシ-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-3-b を収量 14.3 mg、収率 18%で得た。

#### Table 2-3-6 Entry 3 / (DF-346)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)と四塩化チタン(0.04 mL, 0.40 mmol)の混合物に対し、(S)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(53.4 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(58.8 mg, 0.40 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、5,5,5-トリクロロ-4-ヒドロキシ-3-イソプロピル-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-3-c は得られなかった。

#### Table 2-3-6 Entry 4 / (DF-302)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)と四塩化チタン(0.04 mL, 0.40 mmol)の混合物に対し、(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(56.2 mg, 0.20 mmol)のジ

クロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラル(58.8 mg, 0.40 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-e を収量 17.2 mg、収率 20%で得た。

**Table 2-3-6 Entry 5 / (DF-439)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)と四塩化チタン(0.04 mL, 0.40 mmol)の混合物に対し、(S)-2-sec-ブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(56.2 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラル(58.8 mg, 0.40 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン /

2-3-f は得られなかった。

**Table 2-3-7**

2 位にイソブチル基を有するアゼチジン-3-オンの  
多置換側での還元的アルドール反応のルイス酸検討

**Table 2-3-7 Entry 1 / (DF-370)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)、四塩化チタン(0.04 mL, 0.40 mL)、三塩化インジウム(88.4 mg, 0.40 mmol)の混合物に対し、(S)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(56.2 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラル(58.8 mg, 0.40 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-e を収量 9.4 mg、収率 13%で得た。

**Table 2-3-7 Entry 2 / (DF-371)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)、四塩化チタン(0.04 mL, 0.40 mL)、二塩化亜鉛(54.5 mg, 0.40 mmol)の混合物に対し、(S)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オ

ン(56.2 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(58.8 mg, 0.40 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-e を収 11.2 mg、収率 13%で得た。

**Table 2-3-7 Entry 3 / (DF-372)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)、四塩化チタン(0.04 mL, 0.40 mL)、三塩化鉄(64.8 mg, 0.40 mmol)の混合物に対し、(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(56.2 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(58.8 mg, 0.40 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシル

アミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-e を収量 8.0 mg、収率 9%で得た。

**Table 2-3-7 Entry 4 / (DF-373)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)、四塩化チタン(0.04 mL, 0.40 mL)、四塩化ジルコニウム(93.2 mg, 0.40 mmol)の混合物に対し、(S)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(56.2 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(58.8 mg, 0.40 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-e を収量 9.4 mg、収率 11%で得た。

**Table 2-3-7 Entry 5 / (DF-378)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)、四塩化チタン(0.04 mL, 0.40 mL)、ユウロピウム(III)-トリリス(1,1,1,2,2,3,3-ヘプタフルオロ-7,7-ジメチル-4,6-オクタンジオナート)(208.0 mg, 0.40 mmol)の混合物に対し、(S)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(56.2 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(58.8 mg, 0.40 mmol)



のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-e は得られなかった。

**Table 2-3-7 Entry 6 / (DF-365)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)、四塩化チタン(0.04 mL, 0.40 mL)、二塩化パラジウム (35.4 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(56.2 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラル(58.8 mg, 0.40 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-e を収量 22.6 mg、収率 27%で得た。

**Table 2-3-8**

2 位にイソブチル基を有するアゼチジン-3-オンの  
多置換側での還元的アルドール反応の二価 Pd 検討

**Table 2-3-8 Entry 1 / (DF-365)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)、四塩化チタン(0.04 mL, 0.40 mL)、二塩化パラジウム (35.4 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、(S)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(56.2 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(58.8 mg, 0.40 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-e を収量 22.6 mg、収率 27%で得た。

**Table 2-3-8 Entry 2 / (DF-368)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)、四塩化チタン(0.04 mL, 0.40 mL)、ビス(アセトニトリル)パラジウムジクロリド(51.8 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、(S)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(56.2 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン

溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール (58.8 mg, 0.40 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開) で単離精製し、3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-e を収量 13.4 mg、収率 16% で得た。

**Table 2-3-8 Entry 3 / (DF-369)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン (222.2 mg, 0.40 mmol)、四塩化チタン (0.04 mL, 0.40 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド (140.4 mg, 0.20 mmol) の混合物に対し、(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン (56.2 mg, 0.20 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール (58.8 mg, 0.40 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開) で単離精製し、3-(2,2,2-トリ

クロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-e を収量 23.7 mg、収率 27%で得た。

**Table 2-3-8 Entry 4 / (DF-366)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(222.2 mg, 0.40 mmol)、四塩化チタン(0.04 mL, 0.40 mL)、酢酸パラジウム (44.8 mg, 0.20 mmol)の混合物に対し、(S)-2-イソブチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン(56.2 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(58.8 mg, 0.40 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温で 15 時間反応させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-e を収量 25.7 mg、収率 30%で得た。

**Table 2-3-8 Entry 5 / (DF-437)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)、四塩化チタン(0.02 mL, 0.20 mL)、酢酸パラジウム (22.5 mg, 0.10 mmol)の混合物に対しジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を滴下後 0 °C に冷却し、(S)-2-イソブチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に

分けて滴下後、クロラール(29.4 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-e を収量 20.2 mg、収率 47%で得た。

**Table 2-3-9**

2 位にイソブチル基を有するアゼチジン-3-オンの  
多置換側での還元的アルドール反応における酢酸パラジウムの当量検討

**Table 2-3-9 Entry 1 / (DF-444)**

アルゴン雰囲気下 30 mL 二口ナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)、四塩化チタン(0.02 mL, 0.20 mL)の混合物に対しジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を滴下後 0 °C に冷却し、(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(29.4 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シ

リカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-e を収量 11.0 mg、収率 28%で得た。

#### Table 2-3-9 Entry 2 / (DF-445)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)、四塩化チタン(0.02 mL, 0.20 mL)、酢酸パラジウム (4.5 mg, 0.02 mmol)の混合物に対しジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を滴下後 0 °C に冷却し、(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(29.4 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-e を収量 16.1 mg、収率 37%で得た。

#### Table 2-3-9 Entry 3 / (DF-443)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)、四塩化チタン(0.02 mL, 0.20 mL)、酢酸パラジウム (11.3

mg, 0.05 mmol)の混合物に対しジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を滴下後 0 °C に冷却し、(S)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(29.4 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-e を収量 19.0 mg、収率 44%で得た。

#### Table 2-3-9 Entry 4 / (DF-446)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)、四塩化チタン(0.02 mL, 0.20 mL)、酢酸パラジウム (33.4 mg, 0.15 mmol)の混合物に対しジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を滴下後 0 °C に冷却し、(S)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラール(29.4 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナ

トリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-e を収量 17.0 mg、収率 40%で得た。

**Table 2-3-9 Entry 5 / (DF-447)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)、四塩化チタン(0.02 mL, 0.20 mL)、酢酸パラジウム (22.5 mg, 0.10 mmol)の混合物に対しジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を滴下後 -78 °C に冷却し、(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラル(29.4 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開)で単離精製し、3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-e を収量 12.0 mg、収率 28%で得た。



**Scheme2-3-10** トリフルオロ酢酸パラジウムを用いた還元的アルドール反応 (DF-448)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン (111.1 mg, 0.20 mmol)、四塩化チタン (0.02 mL, 0.20 mmol)、トリフルオロ酢酸パラジウム (33.2 mg, 0.10 mmol) の混合物に対しジクロロメタン溶媒 (1.0 mL) を滴下後 0 °C に冷却し、(S)-2-イソブチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン (28.1 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下後、クロラル (29.4 mg, 0.20 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 2 : 3 : 2 / 二重展開) で単離精製し、3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-e を収量 28.5 mg、収率 66% で得た。

**Table 2-3-12**

四臭化チタンを用いたアゼチジン-3-オンの開環反応の検討

**Table 2-3-12 Entry 1 / (DF-395)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン (73.4 mg, 0.20 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (2.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-メチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン (23.9 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴

下し、自然昇温により室温まで 17 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-ブロモ-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-3-f を収量 21.4 mg、収率 67%で得た。

#### Table 2-3-12 Entry 2 / (DF-396)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(73.4 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(2.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-エチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン(25.3 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、自然昇温により室温まで 17 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-ブロモ-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-3-g を収量 23.2 mg、収率 72%で得た。

#### Table 2-3-12 Entry 3 / (DF-397)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(73.4 mg,

0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(2.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-イソプロピル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(26.7 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、自然昇温により室温まで 17 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-ブromo-4-メチル-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-3-h を収量 23.9 mg、収率 69%で得た。

**Table 2-3-12 Entry 4 / (DF-398)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(73.4 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(2.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-ベンジル-ブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(31.5 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、自然昇温により室温まで 17 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-ブromo-4-フェニル-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-3-i を収量 24.9 mg、収

率 63% で得た。

**Table 2-3-12 Entry 5 / (DF-394)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン (73.4 mg, 0.20 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (2.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (28.1 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、自然昇温により室温まで 17 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2) で単離精製して (S)-1-ブromo-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-j を収量 23.9 mg、収率 89% で得た。

**Table 2-3-12 Entry 6 / (DF-)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン (73.4 mg, 0.20 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (2.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-sec-ブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (28.1 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、自然昇温により室温まで 17 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水

溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(3*S*,4*R*)-1-ブロモ-4-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-kを収量 00 mg、収率 00%で得た。

**Table 2-3-12 Entry 7 / (DF-402)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(73.4 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(2.0 mL)を加えた後-78 °C に冷却し、続けて(*S*)-2-フェニル-ブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(30.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、自然昇温により 0 °C まで昇温させ 6 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、(*S*)-3-ブロモ-1-フェニル-1-(トシルアミノ)プロパン-2-オン / 2-3-l は得られなかった。

## 第二章-第四節 実験項

四ヨウ化チタンにより促進される  
アゼチジン-3-オンオキシム及び O-アルキルオキシムの  
位置選択的開環反応

Table 2-4-2

2 位にメチル基を有するアゼチジン-3-オン O-メチルオキシムの  
還元的開環反応の検討

Table 2-4-2 Entry 1 / (SA-44)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(55.5 mg, 0.10 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a'および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a''を 0 : 100 の位置異性体比で収量 5.9 mg、収率 24%で得た。

Table 2-4-2 Entry 2 / (SA-46)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(83.3 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪

拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム (26.8 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2) で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a' および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a'' を 3 : 97 の位置異性体比で収量 12.2 mg、収率 51% で得た。

#### Table 2-4-2 Entry 3 / (SA-37)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン (144.8 mg, 0.26 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (1.5 mL) を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム (35.0 mg, 0.13 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、19 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2) で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a' および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a'' を 4 : 96 の位置異性体比で収量 16.6 mg、収率 53% で得た。

**Table 2-4-2 Entry 4 / (SA-43)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(138.9 mg, 0.25 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a'および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a''を 8 : 92 の位置異性体比で収量 7.6 mg、収率 31%で得た。

**Table 2-4-2 Entry 5 / (SA-44)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、64 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。



より粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a'および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a''を 14 : 86 の位置異性体比で収量 8.7 mg、収率 38%で得た。

#### Table 2-4-2 Entry 6 / (SA-42)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(2.0 mL)を加えた 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム(40.0 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで昇温させ 19 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a'および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a''を 3 : 97 の位置異性体比で収量 13.2 mg、収率 36%で得た。

#### Table 2-4-2 Entry 7 / (SA-49)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、プロピオニトリル溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム(26.8 mg, 0.10 mmol)のプロピオニトリル溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、

0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a'および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a''を 0 : 100 の位置異性体比で収量 3.0 mg、収率 12%で得た。

#### Table 2-4-2 Entry 8 / (SA-48)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、トルエン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム(26.8 mg, 0.10 mmol)のトルエン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a'および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a''を 18 : 82 の位置異性体比で収量 4.7 mg、収率 19%で得た。

#### Table 2-4-2 Entry 9 / (SA-50)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジエチルエーテル溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム(26.8 mg, 0.10 mmol)のジエチルエーテル溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a'および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a''を 13 : 87 の位置異性体比で収量 5.5 mg、収率 23%で得た。

**Scheme 2-4-3** 2 位にメチル基を有するアゼチジン-3-オンオキシムを用いた還元的開環反応(SA-45)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(76.8 mg, 0.14 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(0.4 mL)を加えた室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オンオキシム(17.6 mg, 0.07 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタ

ン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(*S*)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a'および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-2-a''を 91 : 9 の位置異性体比で収量 11.8 mg、収率 70%で得た。

**Scheme 2-4-4** *E*体の2位にイソプロピル基を有するアゼチジン-3-オンオキシムを用いた還元的開環反応(SA-59)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた 0 °C に冷却し、続けて *E*体の(*S*)-2-イソプロピル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オンオキシム(28.2 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製して(*S*)-4-メチル-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-a'および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-a''を 100 : 0 の位置異性体比で収量 12.9 mg、収率 46%で得た。

**Scheme 2-4-4** *Z*体の2位にイソプロピル基を有するアゼチジン-3-オンオキシムを用いた還元的開環反応(SA-60)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた 0 °C に冷却し、続けて *Z*体の(*S*)-2-イソプロピル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オンオキシム

ム (28.2 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2) で単離精製して (S)-4-メチル-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-a' および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-a'' を 100 : 0 の位置異性体比で収量 14.8 mg、収率 53% で得た。

**Scheme 2-4-4** E 体の 2 位にイソプロピル基を有するアゼチジン-3-オン O-メチルオキシムを用いた還元的開環反応 (SA-61)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (1.0 mL) を加えた 0 °C に冷却し、続けて E 体の (S)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム (29.6 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 16 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2) で単離精製を試みたが、(S)-4-メチル-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-

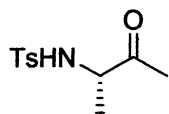
オン / 2-2-a'および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-a''は得られなかった。

**Scheme 2-4-4** Z 体の 2 位にイソプロピル基を有するアゼチジン-3-オン O-メチルオキシムを用いた還元的開環反応(SA-62)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた 0 °C に冷却し、続けて Z 体の (S)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム(29.6 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 16 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチルで抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 4 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、(S)-4-メチル-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-a'および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-2-a''は得られなかった。

## 化合物の物性およびスペクトルデータ 第二章

### (S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン



white solid; mp 71-72 °C;

R<sub>f</sub> 0.52 (Hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Ether, 2 : 3 : 2);

[α]<sup>24</sup><sub>D</sub> = +0.596 (c = 0.059, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 1.35 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.93 (dq, J = 6.2, 7.3 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 18.8, 21.5, 26.2, 57.6, 127.1, 129.7, 136.9, 143.7, 205.5.

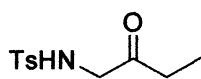
IR (neat)

3276, 2984, 2928, 1717, 1598, 1424, 1335, 1163, 1127, 1092, 816, 667, 551 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (EI)

Calculated for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>S (M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O)<sup>+</sup>198.0589, found 198.0592.

### 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン



white solid; mp 83-84 °C;

R<sub>f</sub> 0.52 (Hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Ether, 2 : 3 : 2);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.37 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.83 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 5.29 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 7.5, 21.5, 33.4, 51.0, 127.2, 129.8, 136.1, 143.8, 204.0.

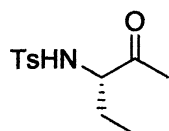
IR (neat)

3280, 2973, 2922, 1717, 1411, 1328, 1163, 1094, 814, 547  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (EI)

Calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$ )<sup>+</sup> 184.0432, found 184.0437.

**(S)- 3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン**



white solid; mp 74-75 °C;

R<sub>f</sub> 0.38 (Hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Ether, 5 : 3 : 2);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 0.86 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 3H), 1.62 (ddq, *J* = 6.9, 7.3, 14.4 Hz, 1H), 1.87 (ddq, *J* = 4.8, 7.3, 14.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.89 (ddd, *J* = 4.8, 6.6, 6.9 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.69-7.72 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 8.7, 21.5, 25.3, 26.6, 62.8, 127.1, 129.7, 136.8, 143.6, 205.3.

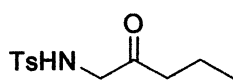
IR (neat)

3273, 2972, 2935, 2925, 1715, 1598, 1453, 1422, 1334, 1251, 1163, 1125, 1092, 816, 670  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (EI)

Calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$ )<sup>+</sup> 212.0745, found 212.0752.

**1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン**



white solid; mp 81-82 °C;

R<sub>f</sub> 0.38 (Hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Ether, 5 : 3 : 2);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.55 (tq, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 7.3



Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.82 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 5.30 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.72-7.54 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 13.5, 17.1, 21.5, 41.9, 51.4, 127.2, 129.8, 136.1, 143.8, 203.6$ .

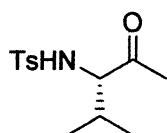
IR (neat)

3277, 2956, 2918, 1717, 1597, 1445, 1407, 1321, 1159, 1163, 1088, 810, 668  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (EI)

Calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$ ) $^+$  184.0432, found 184.0435.

(S)-4-メチル-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン



white solid; mp 77-78 °C;

$R_f$  0.43 (Hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Ether, 5 : 3 : 2);

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 0.72$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.05 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.07 (dsept,  $J = 3.7, 6.9$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.81 (dd,  $J = 3.7, 8.7$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.67-7.70 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 16.1, 19.9, 21.5, 27.5, 30.1, 66.9, 127.2, 129.6, 136.7, 143.6, 205.7$ .

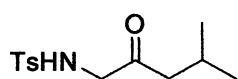
IR (neat)

3276, 3055, 2967, 2925, 2870, 1719, 1599, 1451, 1408, 1330, 1251, 1161, 1128, 1093, 1039, 856, 812, 670, 546  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (EI)

Calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$ ) $^+$  226.0902, found 226.0893.

## 4-メチル-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン



white solid; mp 63-65 °C;

Rf 0.43 (Hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Ether, 5 : 3 : 2);<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 0.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 2.03 (t septuplet, *J* = 6.7, 7.0 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 5.35 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 21.5, 22.3, 24.7, 48.9, 51.8, 127.2, 129.8, 136.0, 143.8, 203.3.

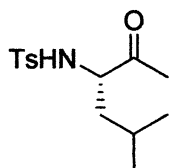
IR (neat)

3275, 2956, 2925, 2869, 1716, 1600, 1322, 1161, 1038, 814, 688 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (EI)

Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>S (M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O)<sup>+</sup>184.0432, found 184.0434.

## (S)-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン



white solid; mp 59-60°C;

Rf 0.64 (Hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Ether, 3 : 3 : 2);<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 0.87 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 1.31 (ddd, *J* = 4.5, 9.7, 14.0 Hz, 1H), 1.42 (ddd, *J* = 4.0, 9.7, 14.0 Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.90 (ddd, *J* = 4.0, 8.4, 9.7 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.68-7.71 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 21.4, 23.3, 24.5, 26.8, 41.2, 60.7, 127.3, 129.8, 136.8, 143.8, 206.5.

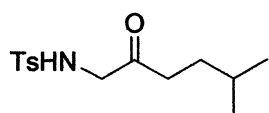
IR (neat)

3238, 2957, 2875, 1722, 1597, 1161, 1088, 1039, 821, 664  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (EI)

Calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$ )<sup>+</sup> 240.1058, found 240.1061

4-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン



white solid; mp 82-83°C;

R<sub>f</sub> 0.64 (Hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Ether, 3 : 3 : 2,);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 0.83 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H), 1.42 (m, 3H), 2.32 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.83 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 2H), 5.34 (t,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 22.2, 22.3, 27.6, 32.4, 38.2, 51.3, 127.3, 129.6, 136.1, 143.9, 204.1.

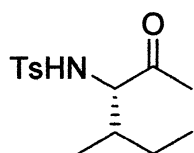
IR (neat)

3284, 3067, 2954, 2872, 1719, 1602, 1160, 1064, 813, 679  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (EI)

Calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$  ( $\text{M}$ )<sup>+</sup> 283.1242, found 283.1246.

(S)-4-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン



white solid; mp °C;

R<sub>f</sub> 0.52 (Hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Ether, 3: 3: 2);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 0.84 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.00 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H), 1.03 (m, 1H), 1.17 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.81 (dd,  $J$  = 3.9, 8.8 Hz, 1H), 5.30 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.67-7.69 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  = 11.6, 16.3, 21.4, 23.6, 27.6, 37.2, 66.7, 127.3, 129.6, 129.7, 136.6, 143.6, 205.9.

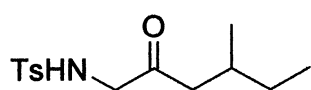
IR (neat)

3290, 3022, 2929, 1717, 1425, 1339, 1216, 1162, 1093, 755, 671  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (EI)

Calculated for

4-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン



white solid; mp 82-87  $^{\circ}\text{C}$ ;

R<sub>f</sub> 0.52 (Hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Ether, 3: 3: 2);

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  = 0.77 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 3H), 0.81 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 2.11 (dd,  $J$  = 8.1, 15.7 Hz, 1H), 2.29 (dd,  $J$  = 6.0, 15.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.79 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 2H), 5.34 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.71-7.73 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

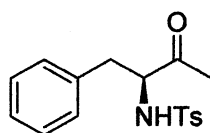
$\delta$  = 11.3, 19.23, 21.7, 29.4, 31.1, 47.1, 51.9, 127.3, 129.9, 136.1, 143.9, 203.6.

IR (neat)

3278, 3072, 2959, 2877, 1719, 1600, 1369, 1163, 1121, 1092, 814, 688  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (EI)

Calculated for

**(S)-4-フェニル-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン**

white solid

Rf 0.29 (Hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Ether, 5 : 3 : 2);<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 2.02 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.91 (dd, *J* = 6.4, 14.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 6.4, 14.0 Hz, 1H), 4.10 (dt, *J* = 6.4, 7.3 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 5H), 7.56-7.59 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

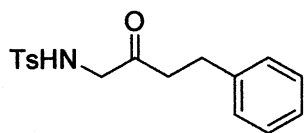
δ = 14.5, 20.6, 31.3, 55.6, 120.1, 120.3, 121.8, 122.2, 122.7, 127.9, 129.6, 136.7, 198.8.

IR (neat)

3279, 2922, 2852, 1717, 1559, 1453, 1404, 1319, 1159, 1072, 813, 665 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (EI)

Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>S (M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O)<sup>+</sup>274.0902, found 274.0913.

**4-フェニル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン**

white solid

Rf 0.29 (Hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Ether, 5 : 3 : 2);<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 2.42 (s, 3H), 2.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 5.25 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.16-7.28 (m, 5H), 7.69-7.71 (m, 2H),.

<sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 21.5, 29.4, 41.6, 51.6, 126.5, 127.1, 128.1, 128.6, 129.8, 134.1, 139.8,

143.8, 202.8.

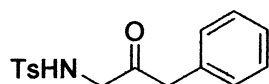
IR (neat)

3281, 3064, 3031, 2925, 2857, 1718, 1601, 1497, 1449, 1319, 1161, 1091, 815, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (EI)

Calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$  (M)<sup>+</sup> 317.1086, found 317.1078.

**1-フェニル-3-(トシルアミノ)プロパン-2-オン**



white solid; mp 110.0-110.5 °C;

Rf 0.36 (Hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Ether, 3: 3: 2);

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  = 2.43(s, 3H), 3.88(d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 5.25(t,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 7.00-7.10(m, 2H), 7.12-7.33(m, 5H), 7.52-7.70(m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  = 21.5, 47.3, 50.8, 127.1, 127.6, 129.0, 129.2, 129.7, 132.3, 135.8, 143.6, 201.3.

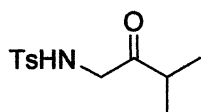
IR (neat)

3267, 3030, 2923, 2856, 1724, 1359, 1321, 1093, 812, 700, 679  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (EI)

Calculated for 303.0929, found 303.0915.

**3-メチル-1-(p-トシルアミノ)ブタン-2-オン**



white solid; mp 75-76°C;

Rf 0.58 (Hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Ether, 3 : 3 : 2);

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  = 1.02 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.52 (septuplet,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 3.88 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 2H), 5.30 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.71-7.73 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  = 18.0, 21.5, 38.8, 49.4, 127.2, 129.7, 136.1, 143.8, 207.3.

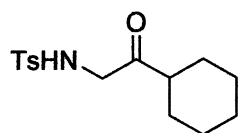
IR (neat)

3291, 3042, 2975, 2924, 2869, 1705, 1599, 1405, 1347, 1251, 1166, 1032, 808, 668  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (EI)

Calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$ ) $^+$  184.0432, found 184.0423.

1-シクロヘキシル-2-(*p*-トシルアミノ)エタノン



white solid; mp 85-86°C;

Rf 0.74 (Hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Ether, 2: 3 : 2);

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  = 1.36 (m, 5H), 1.67 (m, 5H), 2.27 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.88 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 2H), 5.36 (t,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.68-7.77 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  = 21.5, 25.3, 25.5, 28.1, 48.4, 49.6, 127.2, 129.7, 136.0, 143.7, 206.5.

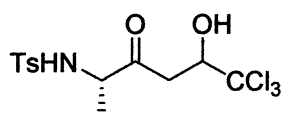
IR (neat)

3285, 3042, 2939, 2921, 1717, 1598, 1455, 1411, 1321, 1167, 817, 710, 667  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (EI)

Calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}$ ) $^+$  184.0432, found 184.0432.

(2*S*)-6,6,6-トリクロロ-5-ヒドロキシ-2-(トシルアミノ)ヘキサン-3-オン



white solid 107-108 °C;

Rf 0.43 (Hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Ether, 2 : 3 : 2);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 1.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.90 (dd, *J* = 9.2, 16.7 Hz, 1H), 3.08 (ddd, *J* = 1.2, 2.2, 16.7 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 1.2, 4.6 Hz, 1H), 4.00 (dq, *J* = 6.9, 7.1 Hz, 1H), 4.52 (ddd, *J* = 2.2, 4.6, 9.2 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 18.3, 21.6, 40.8, 58.0, 78.9, 102.1, 127.2, 129.9, 136.7, 144.0, 205.4.

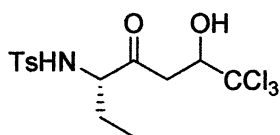
IR (neat)

3675, 3447, 3283, 2989, 2928, 1720, 1644, 1422, 1329, 1160, 1092, 1038, 810, 712 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (EI)

Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>S (M-CCl<sub>3</sub>)<sup>+</sup> 256.0644, found 256.0643.

**(5S)-1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-5-(トシルアミノ)ヘプタン-4-オン**



white solid; mp 111-112°C;

Rf 0.33 (Hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Ether, 3 : 3 : 2);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 0.88 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 3H), 1.61 (ddq, *J* = 7.1, 7.3, 14.4 Hz, 1H), 1.88 (ddq, *J* = 5.1, 7.3, 14.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.80 (dd, *J* = 9.1, 16.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 1.3, 4.3 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J* = 1.3, 2.1, 16.5 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 5.1, 7.1, 7.3 Hz, 1H), 4.45 (ddd, *J* = 2.1, 4.4, 9.2 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 2H).



$^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 9.1, 21.5, 25.0, 42.2, 62.6, 78.3, 102.1, 127.3, 129.8, 136.7, 143.9, 204.8$

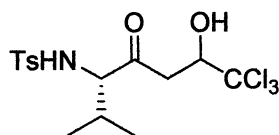
IR (neat)

3519, 3320, 3046, 2971, 1916, 1715, 1598, 1349, 1164, 1038, 673, 576  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (EI)

Calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_4\text{Cl}_3\text{O}_2$ )\*212.0745, found 212.0765.

**(5S)-1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-6-メチル-5-(トシルアミノ)ヘプタン-4-オン**



white solid; mp 134-135 °C;

Rf 0.22 (Hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Ether, 5 : 3 : 2);

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 0.74$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H),  $1.03$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H),  $2.13$  (dsept,  $J = 3.9, 6.6$  Hz, 1H),  $2.41$  (s, 3H),  $2.71$  (dd,  $J = 9.2, 16.5$  Hz, 1H),  $2.94$  (dd,  $J = 1.2, 4.6$  Hz, 1H),  $2.99$  (ddd,  $J = 1.2, 1.8, 16.5$  Hz, 1H),  $3.86$  (dd,  $J = 3.9, 8.7$  Hz, 1H),  $4.36$  (ddd,  $J = 1.8, 4.6, 9.2$  Hz, 1H),  $5.28$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H),  $7.26$ - $7.31$  (m, 2H),  $7.70$ - $7.73$  (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 16.3, 19.8, 21.6, 29.7, 42.3, 67.3, 78.9, 102.1, 127.5, 129.7, 136.5, 143.9, 205.7$ .

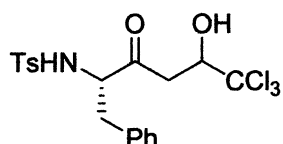
IR (neat)

3472, 3287, 3023, 2965, 2916, 2848, 1719, 1598, 1328, 1163, 1094, 1046, 816, 757, 671, 570  $\text{cm}^{-1}$ .

## HRMS (EI)

Calculated for  $C_{11}H_{16}NO_2S$  ( $M-C_4H_4Cl_3O_2$ )<sup>+</sup> 226.0902, found 226.0895.

**(2S)-6,6,6-トリクロロ-5-ヒドロキシ-1-フェニル-2-(トシルアミノ)ヘキサ  
ン-3-オン**



white solid;

R<sub>f</sub> 0.2 (Hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Ether, 5 : 3 : 2);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 2.42(s, 3H), 2.85(dd, *J* = 9.2, 17.0Hz, 1H), 2.92(dd, *J* = 7.5, 14.0 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 6.4, 14.0 Hz, 1H), 3.03 (ddd, *J* = 1.1, 1.8, 17.0 Hz, 1H), 3.08(dd, *J* = 1.1, 4.6 Hz, 1H), 4.08 (ddd, *J* = 6.4, 6.9, 7.5Hz, 1H), 4.45(ddd, *J* = 1.8, 4.6, 9.2 Hz, 1H), 5.04(d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.99-7.01 (m, 2H), 7.22-7.25(m, 5H), 7.53-7.56(m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (125.8MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 21.6, 37.9, 42.1, 63.0, 78.7, 102.2, 127.2, 127.6, 129.0, 129.1, 129.8, 134.4, 135.9, 144.0, 206.1.

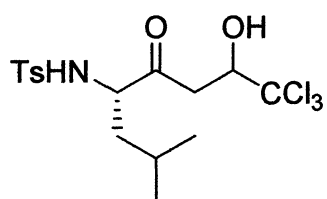
## IR (neat)

3484, 3285, 3061, 2923, 2853, 1722, 1599, 1333, 1159, 1091, 811, 664 cm<sup>-1</sup>.

## HRMS (EI)

Calculated for  $C_{15}H_{16}NO_2S$  ( $M-C_4H_4Cl_3O_2$ )<sup>+</sup> 274.0902, found 274.0890.

**(5S)-1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-7-メチル-5-(トシルアミノ)オクタン-4-オン**



white solid; mp 124-125°C;

Rf 0.22 (Hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Ether, 5 : 3 : 2);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 0.87 (d, *J* = 6.87 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.41 Hz, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.89 (dd, *J* = 9.1, 17.4 Hz), 3.18 (dd, *J* = 0.9, 4.1 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 3.7, 9.2, 10.4 Hz, 1H), 4.42 (ddd, *J* = 1.8, 4.1, 9.1 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.70-7.72 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 21.5, 21.9, 22.5, 25.4, 40.0, 52.8, 85.2, 102.4, 127.3, 129.8, 135.9, 144.0, 208.9.

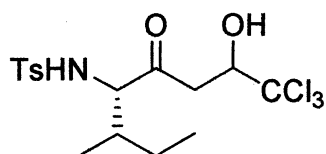
IR (neat)

3476, 3223, 2961, 2868, 1725, 1165, 812, 729, 676, 593, 576 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (EI)

Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S 429.0335, found 429.0340.

**(5S)-1,1,1-トリクロロ-2-ヒドロキシ-6-メチル-5-(トシルアミノ)オクタン-4-オン**



white solid; mp 141-142 °C;

Rf 0.41 (Hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Ether, 3: 3: 2);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  = 0.87(t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.01(d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.02(m, 1H), 1.03(m, 1H), 1.23(m, 1H), 1.85(m, 1H), 2.39(s, 3H), 2.59(dt,  $J$  = 1.5, 1.7 Hz, 1H), 2.89(dd,  $J$  = 9.1, 17.5 Hz, 1H), 3.17(dd,  $J$  = 1.3, 4.5 Hz, 1H), 3.84(dd,  $J$  = 4.4, 9.4 Hz, 1H), 4.40(dq,  $J$  = 1.7, 4.6 Hz, 1H), 5.33(d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.21-7.33(m, 2H), 7.64-7.75(m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

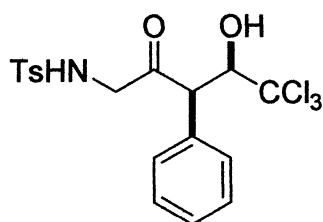
$\delta$  = 11.3, 16.1, 21.5, 23.5, 36.7, 43.2, 66.3, 78.2, 102.1, 127.3, 129.8, 136.5, 143.9, 205.3.

IR (neat)

3518, 3322, 2930, 1713, 1654, 1343, 1168, 1093, 807, 721, 668, 565  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (EI)

**5,5,5-トリクロロ-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1-(トシルアミノ)-ペンタン-2-オン**



white solid; mp -  $^{\circ}\text{C}$ ;

Rf 0.50 (Hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Ether, 3: 3: 2);

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  = 2.43(s, 3H), 3.99(dd,  $J$  = 2.9, 4.9 Hz, 1H), 4.00(dd,  $J$  = 2.9, 4.9 Hz, 1H), 4.36(d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 4.45(dd,  $J$  = 3.7, 8.0, 1H), 5.07(d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.22(dd,  $J$  = 4.9, 4.9 Hz, 1H), 7.15-7.36(m, 7H), 7.55-7.66(m, 2H).

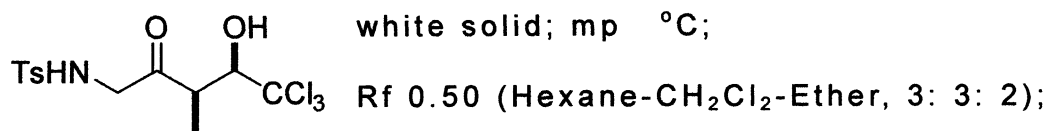
$^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  = 21.5, 52.0, 53.8, 86.2, 86.3, 102.3, 127.1, 12.7, 129.4, 129.7, 133.2, 135.9, 143.8, 204.8.

IR (neat)

HRMS (EI)

5,5,5-トリクロロ-4-ヒドロキシ-3-メチル-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン  
ン

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ =

<sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ =

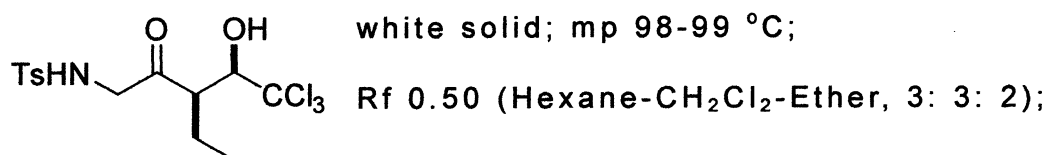
IR (neat)

cm<sup>-1</sup>.

HRMS (EI)

Calculated for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S 386.9866, found 386.9848.

5,5,5-トリクロロ-3-エチル-4-ヒドロキシ-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン  
ン

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ = 0.91(t, J = 7.4Hz, 3H), 1.75(m, 2H), 2.43(s, 3H), 3.17(m, 1H), 4.02(dd, J = 4.7, 4.7Hz, 1H), 4.02(dd, J = 4.7, 4.7Hz, 1H), 4.03(dd, J = 4.7, 4.7Hz, 1H), 4.16(dd, J = 2.0, 8.8Hz, 1H), 4.71(d, J = 8.8Hz, 1H), 5.28(dd, J = 4.7, 4.7Hz, 1H), 7.29-7.31(m, 2H), 7.72-7.74(m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 11.6, 21.5, 25.0, 48.6, 53.5, 85.3, 102.4, 127.2, 129.8, 136.0, 144.1, 209.0.$

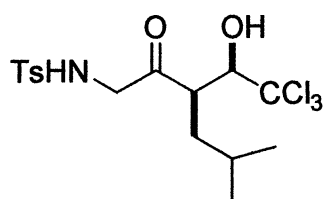
IR (neat)

3456, 3256, 2968, 2934, 1712, 1596, 1456, 1326, 1163, 937, 816, 667  $\text{cm}^{-1}.$

HRMS (EI)

Calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_4\text{S}$  401.0022, found 401.0022.

3-(2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン



white solid; mp 99-100° C;

Rf 0.50 (Hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Ether, 3: 3: 2);

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 0.87(\text{d}, J = 6.4\text{Hz}, 3\text{H}), 0.91(\text{d}, J = 6.6\text{Hz}, 3\text{H}), 1.34(\text{m}, 1\text{H}), 1.44(\text{m}, 1\text{H}), 1.62(\text{m}, 1\text{H}), 2.42(\text{s}, 3\text{H}), 3.30(\text{m}, 1\text{H}), 4.00(\text{dd}, J = 2.4, 4.4\text{Hz}, 1\text{H}), 4.01(\text{dd}, J = 2.4, 4.4\text{Hz}, 1\text{H}), 4.11(\text{dd}, J = 1.8, 9.1\text{Hz}, 1\text{H}), 4.79(\text{d}, J = 9.1\text{Hz}, 1\text{H}), 5.28(\text{dd}, J = 4.4, 4.4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.29-7.31(\text{m}, 2\text{H}), 7.72-7.74(\text{m}, 2\text{H}).$

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 21.6, 22.0, 22.6, 25.5, 40.1, 44.9, 52.9, 85.2, 102.5, 127.4, 129.9, 135.9, 144.2, 209.1.$

IR (neat)

3477, 3278, 2932, 2870, 1703, 1321, 1166, 1095, 933, 808, 781, 661, 587

cm<sup>-1</sup>.

HRMS (EI)

Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S 429.0335, found 429.0346.

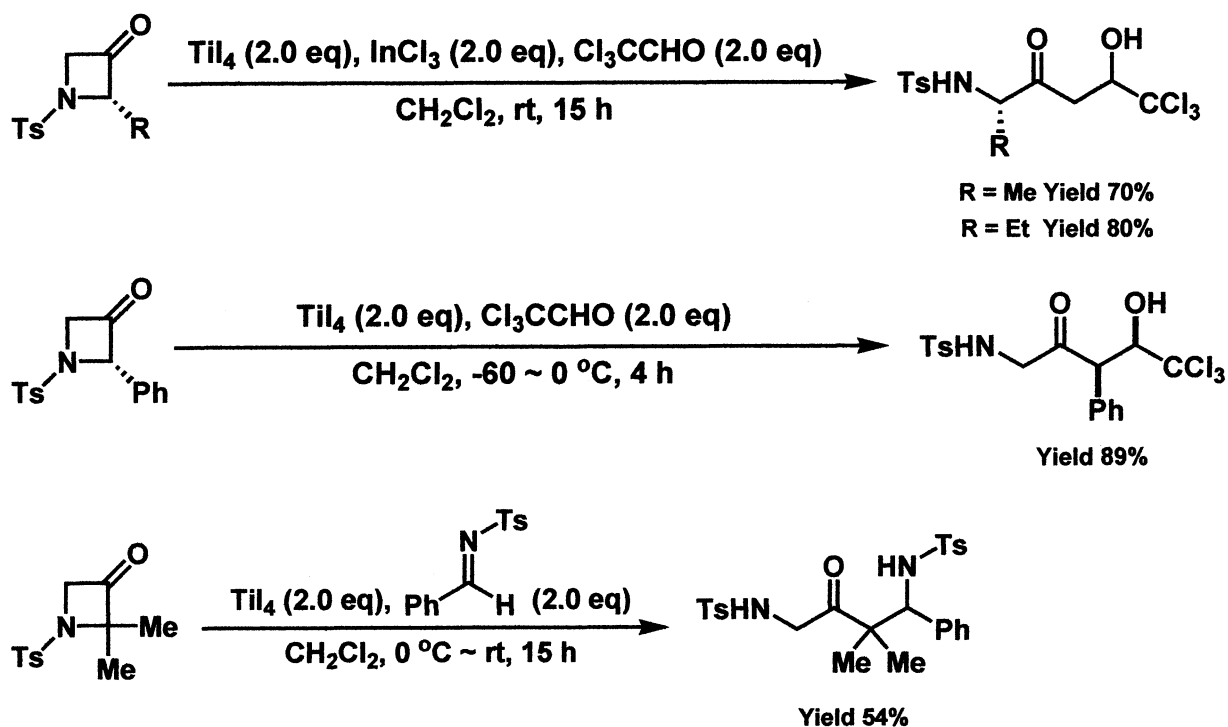
## 総括

本研究は、「ハロゲン化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オンの位置選択的開環を用いる炭素-炭素結合形成反応」と題し、アゼチジンの環歪みと、四ヨウ化チタンのルイス酸性および還元能力に注目することで、効率よくチタンエノラートを調製し、炭素-炭素結合形成反応へと応用する研究について述べたもので、全二章四節より成る。

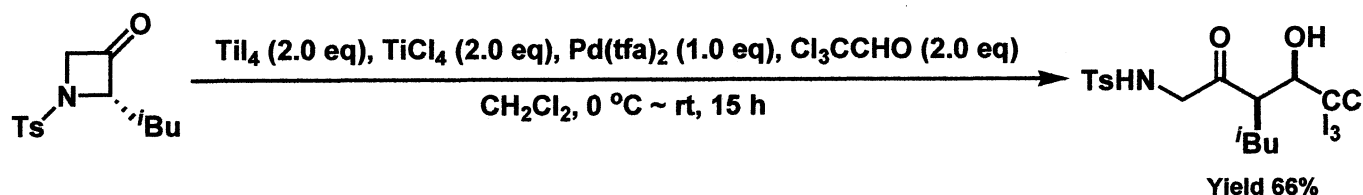
第一章においては、従来のヘテロ環の開環反応と題し、第一節では従来知られている、小、中員環の含酸素及び含窒素ヘテロ環の開環を利用した反応について種々述べた。第二節ではヘテロ環の中でも窒素原子を一つ含んだ四員環構造のアゼチジンの従来知られている開環を利用した反応について種々述べた。

第二章においては、ハロゲン化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オンの位置選択的開環を用いる炭素-炭素結合形成反応と題し、第一節では当研究室において以前から行われている四ヨウ化チタンを用いた $\alpha$ -ハロケトン類の還元的アルドール反応等、従来の還元的アルドール及び **Mannich** 型反応について述べた。第二節では第一節で述べた従来の還元的アルドール及び **Mannich** 型反応を応用し、2-アルキル-N-p-トシルアゼチジン-3-オンの還元的開環反応及び環元的アルドール及び **Mannich** 型反応を行い、2位にメチル基やエチル基を有する場合では少置換側で選択的に開環が進行し、 $\text{InCl}_3$  のような活性化剤とともに求電子剤としてクロラールを用いると良好な収率で付加反応が進行することを見出した。また、2位の置換基がフェニル基やジメチル基の場合では多置換側で選択的に開環が進行し、アルデヒド及びイミンとの付加反応が進行することを見出した。

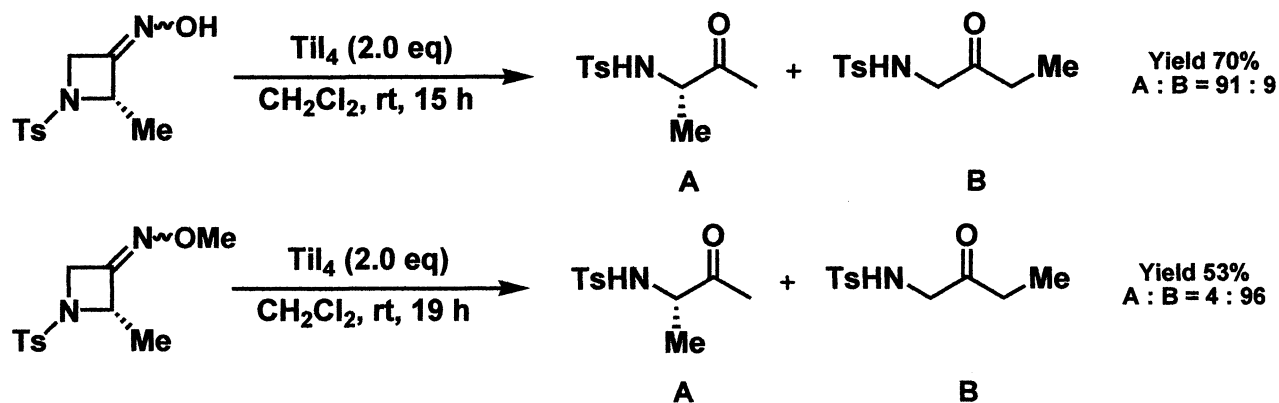




第三節では第二節での開環反応の条件に四塩化チタンを加えることで、四ヨウ化チタンのみでは少置換側で選択的に開環が進行していたアゼチジンの開環の位置選択性が多置換側へと逆転することを見出し、さらに求電子剤としてクロラルを加えると良好な収率で付加反応が進行することを見出した。



第四節では第三節まで用いていたアゼチジンのカルボニル基をオキシム化及びオキシムエーテル化して反応を行った。オキシム化したアゼチジンでは少置換側で選択的に開環反応が進行し、オキシムエーテル化したアゼチジンでは多置換側で選択的に開環反応が進行することを見出し、第三節のような反応剤による位置選択性の制御だけではなく、基質による位置選択性の制御も可能であることを示した。



四ヨウ化チタン単体、もしくは四ヨウ化チタンと四塩化チタンの混合体を用いる 2-アルキル-アゼチジン-3-オンの位置選択的還元的開環によりアミノアセトンシントンのエノラートを選択的に形成し、求電子剤を用いることで炭素-炭素結合形成へと応用可能であることを示した。

これらの反応で得られる、1,4-アミノアルコールや 1,4-ジアミン誘導体は合成中間体として非常に有用な化合物であり、有機合成に広く用いられることが期待される。

## 参考文献

### 序論

- 1) ジョーンズ有機化学 (上) 第2版 東京化学同人 (2000)
- 2) モリソンボイド有機化学 (上) 第6版 東京化学同人 (1994)
- 3) John McMurry, マクマリー有機化学
- 4) 有機化学序説 丸山和博, 速水醇一, 大谷晋一, 児島真平 著 化学同人 (1980)
- 5) 田中豊助, 廣瀬正克, 有機化学～その発展と基本～ 内田老鶴圃 (1972)

### 第一章

- 1) John McMurry, マクマリー有機化学
- 2) H. Hart, L. E. Craine, D. J. Hart, ハート基礎有機化学 三訂版 培風館 (2002)
- 3) 國枝武久, 永松朝文, 日比野俐, 前波勇, 村上泰興, ヘテロ環の化学—医薬品の基礎— 化学同人 (2002)
- 4) D. W. Kwon, Y. H. Kim, *J. Org. Chem.*, **67**, 9488 (2002).
- 5) P. Davoli, I. Moretti, F. Prati, H. Alper, *J. Org. Chem.*, **64**, 518 (1999).
- 6) M. T. Hancock, A. R. Pinhas, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 7125 (2003).
- 7) B. Mudryk, T. Cohen, *J. Org. Chem.*, **54**, 5657 (1989).
- 8) K. T. Mead, H. L. Yang, *J. Org. Chem.*, **55**, 2991 (1990).
- 9) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Commun.*, **2000**, 757.
- 10) T. Inagaki, Y. Nakamura, M. Sawaguchi, N. Yoneda, S. Ayuba, S. Hara, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 4117 (2003).
- 11) D. M. Hodgson, T. J. Miles, J. Witherington, *Synlett*, **2002**, 310.

- 12) M. Barberis, P. G. Losada, S. Pleite, J. R. Rodriguez, J. F. Soriano, J. Mendiola, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4847 (2005).
- 13) A. K. Ghosh, S. Kulkarni, C. Xu, P. E. Fanwick, *Org. Lett.*, **8**, 4509 (2006).
- 14) T. Fujiwara, Y. Tsuruta, T. Takeda, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8435 (1995).
- 15) M. K. Ghorai, K. Das, A. Kumar, A. Das, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 5393 (2006).
- 16) V. K. Yadav, V. Sriramurthy, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 16366 (2005).
- 17) P. K. Mandel, L. A. Cabell, J. S. McMurray, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3715 (2005).
- 18) L. A. Cabell, L. W. Hedrich, J. S. McMurray, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8409 (2001).
- 19) R. H. Higgins, W. J. Faircloth, R. G. Baughman, Q. L. Eaton, *J. Org. Chem.*, **59**, 2172 (1994).
- 20) A. B. Jeziorna, J. Helinski, B. Krawiecka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 1086.
- 21) J. O. Baeg, H. Alper, *J. Org. Chem.*, **60**, 3092 (1995).
- 22) B. Alcaide, N. R. Salgado, M. A. Sierra, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 467 (1998).
- 23) J. Almena, F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron*, **50**, 5775 (1994).
- 24) S. Baktharaman, S. Selvakumar, V. K. Singh, *Org. Lett.*, **8**, 4335 (2006).
- 25) S. Dwivedi, S. Gandhi, N. Rastogi, V. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 5375 (2007).
- 26) W. V. Brabandt, Y. Dejaegher, R. V. Landeghem, N. D. Kimpe, *Org.*

*Lett.*, **8**, 1101 (2006).

- 27) W. V. Brabandt, R. V. Landeghem, N. D. Kimpe, *Org. Lett.*, **8**, 1105 (2006).

## 第二章

- 1) S. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **20**, 1210 (1887).
- 2) R. L. Shriner, *Org. React.*, **1**, 1 (1942).
- 3) M. Garudemar, *Organomet. Chem. Rev. A*, **8**, 183 (1972).
- 4) S. Fukuzawa, H. Matsuzaka, S. Yoshimitsu, *J. Org. Chem.*, **65**, 1702 (2000).
- 5) G. A. Molander, G. A. Brown, I. S. Gracia, *J. Org. Chem.*, **67**, 3495 (2002).
- 6) T. Harada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **11**, 161 (1982).
- 7) T. Harada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **11**, 467 (1982).
- 8) T. Tsuritani, S. Ito, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.*, **65**, 5066 (2000).
- 9) K. Maeda, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.*, **63**, 4558 (1998).
- 10) H. N. Borah, R. C. Boruah, J. S. Sandhu, *Chem. Commun.*, **1991**, 154.
- 11) S. Fukuzawa, T. Tsuruta, T. Fujinami, S. Sakai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 1473.
- 12) Y. Aoki, K. Oshima, K. Utimoto, *Chem. Lett.*, **1995**, 436.
- 13) I. Ojima, S. Inaba, K. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3643.
- 14) S. Kobayashi, M. Araki, H. Ishitani, S. Nagayama, I. Hachiya, *Synlett*, **1995**, 233.

- 15) S. Kobayashi, S. Nagayama, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 10049 (1997).
- 16) T. Akiyama, J. Takaya, H. Kagoshima, *Synlett*, **1999**, 1045.
- 17) R. Hayakawa, T. Sahara, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7939 (2000).
- 18) M. Shimizu, T. Sahara, R. Hayakawa, *Chem. Lett.*, **30**, 792 (2001).
- 19) M. Shimizu, F. Kobayashi, R. Hayakawa, *Tetrahedron*, **57**, 9591 (2001).
- 20) M. Shimizu, T. Toyoda, *Org. Biomol. Chem.*, **2**, 2891 (2004).
- 21) 豊田 忠宏, 卒業論文
- 22) M. Shimizu, K. Kume, T. Fujisawa, *Chem Lett.*, **1996**, 545.
- 23) R. Hayakawa, M. Shimizu, *Chem Lett.*, **1999**, 591.
- 24) R. Hayakawa, M. Shimizu, *Org. Lett.*, **2**, 4079 (2000).
- 25) R. Hayakawa, H. Makino, M. Shimizu, *Chem. Lett.*, **30**, 756 (2001).
- 26) M. Shimizu, S. Itohara, *Lett. Org. Che.*, **2**, 648 (2005).
- 27) M. Shimizu, Y. Takeuchi, T. Sahara, *Chem. Lett.*, **30**, 1196 (2001).
- 28) M. Shimizu, K. Inayoshi, T. Sahara, *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 2237 (2005).
- 29) M. Shimizu, H. Kurokawa, S. Nishiura, I. Hachiya, *Heterocycles*, **70**, 57 (2006).
- 30) M. Shimizu, S. Nishiura, I. Hachiya, *Heterocycles*, **74**, 177 (2007).
- 31) S. Hata, D. Fukuda, I. Hachiya, M. Shimizu, *Chem. Asian J.*, **5**, 473 (2010).
- 32) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7503 (1974).
- 33) T. Axenrod, C. Wantnick, H. Yazdekhasti, *J. Org. Chem.*, **60**, 1959

(1995).

- 34) J. P. Waldo, R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, **72**, 9643 (2007).

## 実験の部

- 1) J. Wang, Y. Hou, P. Wu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 2277.
- 2) J. Wang, Y. Hou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1919.
- 3) M. B. Berry, D. Craig, *Synlett*, **1992**, 41.
- 4) S. Hanessian, J. Fu, *Can. J. Chem.*, **2001**, 79, 1812.
- 5) M. P. Moyer, P. L. Feldman, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5223.

## 謝 辞

月日が流れるのは早いもので、本研究室での三年間の生活に終わりを迎えようとしています。この三年間の研究室での生活を振り返ってみれば、非常に多くのことを学び、より成長することが出来た非常に有意義な日々であったと思います。私が本修士論文を無事完成させることが出来たのは、研究室の皆様の御指導、御協力があったからこそと深く感謝しております。

本研究室の教授であられる清水先生には、実験や研究、就職活動に至るまで様々な面で御尽力いただき真に感謝しております。准教授の八谷先生には実験に対する姿勢、考え方などを教えていただき、また時には雑談にもお付き合いいただきありがとうございました。事務の森川さん、成岡さんには様々な研究室の活動に関わる様々な仕事をさせていただきありがとうございました。

博士三年の溝田さんには公私にわたり大変お世話になりました。今後とも溝田会を通して楽しくお付き合いよろしく申し上げます。博士二年の波多さんには四年生の時から大変お世話になりました。こうして無事に修了を迎えられるのは四年生の時の波多さんのご指導のおかげです。せっかくご指導いただいたのに波多さんのように立派な修士にはなれなくてすいませんでした。修士二年のみんなにもお世話になりました。楽しく研究室生活を送ることができたのもこのメンバーだったからだと思います。修士一年のみんなにもお世話になりました。前川さんとも一緒に実験ができて良かったです。あと一年頑張ってください。四年生のみんなとも楽しく一年間を過ごさせていただき感謝しています。共に実験に励んでくれた有賀さんにはふがいない先輩で苦勞をかけたと思います。是非ともこんな適当な先輩にならないように願っています。一年間最後まで一緒に取り組んでくれてありがとう。



一緒に実験ができて良かったです。

最後になりましたが、本研究室の益々の発展を祈りつつ謝辞と  
させていただきます。

2011 年 3 月 吉日

福田 大祐